

539, 234

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年7月1日 (01.07.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/054989 A1(51) 国際特許分類: C07D 251/10, A61K
31/53, A61P 17/00, 31/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/016131

(22) 国際出願日: 2003年12月16日 (16.12.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2002-365927
2002年12月17日 (17.12.2002) JP
特願 2003-363820
2003年10月23日 (23.10.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 浜理薬品
工業株式会社 (HAMARI CHEMICALS, LTD.) [JP/JP];
〒533-0024 大阪府 大阪市 東淀川区 柴島 1丁目 4番
29号 Osaka (JP).

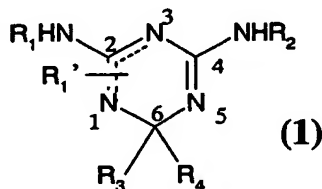
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 前田 四
郎 (MAEDA,Shiro) [JP/JP]; 〒617-0857 京都府 長岡京市 高台西 6番 10 Kyoto (JP). 喜多 登志子
(KITA,Toshiko) [JP/JP]; 〒569-0082 大阪府 高槻
市 明野町 10-12 Osaka (JP). 目黒 寛司 (ME-
GURO,Kanji) [JP/JP]; 〒662-0825 兵庫県 西宮市 門戸
荘 2番 21号 Hyogo (JP).(74) 代理人: 岩谷 龍 (IWATANI,Ryo); 〒530-0003 大阪府
大阪市 北区 堂島 2丁目 1番 27号 桜橋千代田ビル
5階 Osaka (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BR,
BW, BY, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, DM, DZ, EC, EG, GD,
GE, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, RU, SC, SG, SY, TJ, TM, TN, TT, UA, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特
許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッ
パ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

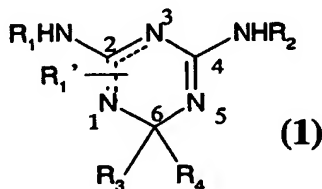
(54) Title: NOVEL 2,4-DIAMINO-1,3,5-TRIAZINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規 2, 4-ジアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体

(57) Abstract: An antibacterial characterized by containing as an active ingredient either
a compound represented by the general formula (1) or a pharmacologically acceptable salt
thereof.

(57) 要約:

下記一般式 (1) ;



で示される化合物またはその薬理学的に許容され得る塩を有効成分として含有
することを特徴とする抗菌剤。

WO 2004/054989 A1



規則4.17に規定する申立て:

— AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BR, BW, BY, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, DM, DZ, EC, EG, GD, GE, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, RU, SC, SG, SY, TJ, TM, TN, TT, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA, ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,

GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)の指定のための出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て (規則4.17(ii))

— USのみのための発明者である旨の申立て (規則4.17(iv))

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

新規 2, 4-ジアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体

5 技術分野

本発明は新規抗菌剤および新規 2, 4-ジアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体に関する。

背景技術

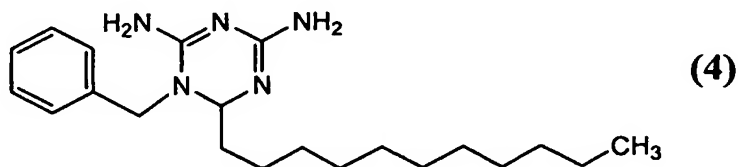
- 10 種々の殺菌・消毒剤、抗生物質、合成抗菌剤などの開発により多くの感染症が克服され、人類の平均寿命の大幅な延長が達成された。しかし、一方ではこれら薬剤に対する耐性菌が数多く出現するとともに、高齢者などにおいては免疫低下などの原因により、通常では感染力の弱い細菌によるいわゆる日和見感染症も増加しており、院内感染やその他施設での集団感染が増加するなど大きな社会問題になっている。特に近年、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）やバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）あるいは最近ではバンコマイシン耐性MRSA、多剤耐性緑膿菌、肺炎球菌やセラチア菌などによる従来の薬剤では治療できない感染症が急増しており、これらの有効な予防や治療法の開発が切望されている。
- 15 50数年前に抗マラリア剤Proguanilの活性代謝産物である4, 6-ジアミノ-1-(p-クロロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-5-トリアジン（Cyclouanil）が発見（Journal of Pharmacology 1947, Vol.2, p.161-168; British H. C. Carrington et. al., Nature 1951, Vol.168, p.1080）されて以来、種々の特許出願あるいは研究報告が
- 20 なされている。
- 25

例えば、E. J. Modest et. al., Journal of the American Chemical Socie

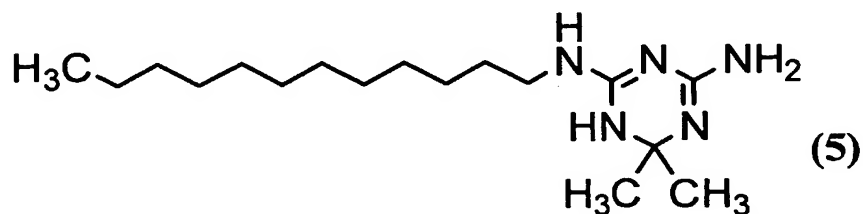
ty 1952, Vol. 74, p. 855-856には、4, 6-ジアミノ-2, 2-ジメチル-s
-トリアジン誘導体等の抗ビタミン、抗マラリア活性が記載されている。E. J
. Modest et. al., Journal of Organic Chemistry 1956, Vol. 21, p. 1-13, p
. 14-20には、4, 6-ジアミノ-1, 2-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-1-
5 フェニル-s-トリアジン等が抗ビタミン、抗マラリア、抗癌、抗コクシジウ
ム活性に関連して記載されている。また、米国特許第5, 565, 451号明
細書に1-(3-フェニルプロピル)-2, 4-ジアミノ-6, 6-ジメチル
-1, 6-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン等を殺虫剤に用いることが記載
されている。欧州特許第0504290号明細書には、4, 6-ジアミノ-1
10 , 2-ジヒドロ-1-フェニル-s-トリアジン等がカリニ原虫の成長を阻害
する作用を有することが記載されている。国際公開第01/53276号パン
フレットには、1-p-クロロフェニル-4, 6-ジアミノ-1, 2-ジヒド
ロ-1, 3, 5-トリアジン等を駆虫剤（抗マラリア剤など）に用いることが
記載されている。しかし、前記公知文献には抗菌活性について何ら言及されて
15 いない。

米国特許第3, 682, 912号明細書には、抗マラリア作用の他にさらに
抗菌活性を持つ化合物として、4, 6-ジアミノ-1, 2-ジヒドロ-1, 3
, 5-トリアジン誘導体が、米国特許第3, 723, 429号明細書には抗マ
ラリア・抗菌活性化合物として4, 6-ジアミノ-1, 2-ジヒドロ-1, 3
20 , 5-トリアジン誘導体が記載されているが、これら公知文献に記載の化合物
は、いずれも1, 2-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン環の1位に-O-を
介在基とする置換基を有するから、本発明化合物とは別異の化合物であるのみ
ならず、抗菌作用のデータも記載されていない。

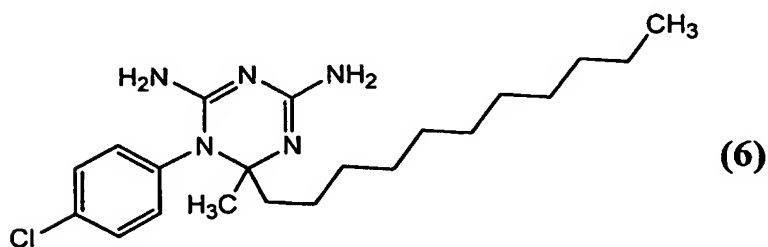
米国特許第3, 287, 365号明細書には、その実施例5に除草作用を有
25 する下記式(4)で示される化合物が記載されているが、その抗菌作用につい
ては何ら記載されていない。



米国特許第 3, 287, 366 号明細書では、その実施例 3 に除草作用を有する下記式 (5) で示される化合物が記載されているが、その抗菌作用については何ら知られていない。



Andre Rosowsky et. al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1995, Vol. 39, p. 79-86にはデヒドロフォレート還元酵素阻害剤（駆虫剤（抗マラリア剤））として下記式 (6) で示される化合物が記載されている。しかし、前記公知文献には同化合物の抗菌作用については何ら記載がない。



発明の開示

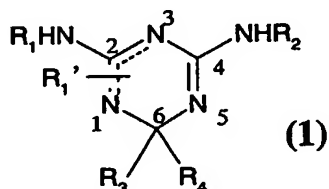
15 本発明の目的は、2, 4-ジアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する新規抗菌剤を提供する

ことである。また、他の目的は、新規な 2, 4-ジアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を提供することである。

上記の目的を達成するため、本発明者らは新規なトリアジン誘導体を創製し、その生理活性を調べた結果、一般式 (1) で示される 2, 4-ジアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩がグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広く、強い増殖抑制効果ならびに殺菌効果を持つことを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

1) 下記一般式 (1) ;



(式中、 R_1 は、(i) 水素、(ii) 置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(iii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iv) 置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、(v) 置換基を有してもよい炭素数 1~16 のアルキル基、または (vi) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表す。

R_1' は、(a) R_1 が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の 1 位に置換している (i) 置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(ii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iii) 置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、(iv) 置換基を有してもよい炭素数 1~16 のアルキル基、または (v) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表し、(b) R_1 が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン環の 1 位または 3 位の窒素原子に結合している水素を表す。

R_2 は、水素または置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基を表す。

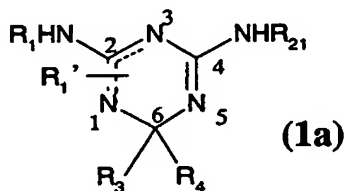
R_3 及び R_4 は、 R_3 が水素または置換基を有してもよい炭素数1～3のアルキル基であり、 R_4 が水素または置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基であるか、又は R_3 と R_4 とが隣接する炭素原子と一緒にあって、スピロシクロアルカンまたはアルキルスピロシクロアルカンを形成することを表す。

破線は二重結合の位置が1、2位または2、3位のいずれかであることを表す。)

で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする抗菌剤、

2) R_2 及び R_4 のいずれか一方が、置換基を有してもよい炭素数7～16のアルキル基であることを特徴とする上記1)に記載の抗菌剤、

3) 下記一般式(1a)；



(式中、 R_1 は、(i) 水素、(ii) 置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(iii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iv) 置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、(v) 置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(vi) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキルアルキル基を表す。

20 R_1' は、(a) R_1 が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している(i) 置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(ii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iii) 置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミ

ノアルキル基、(i v) 置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(v) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキルアルキル基を表し、(b) R_1 が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン環の1位または3位の窒素原子に結合している水素を表す。

5 R_{21} は、置換基を有してもよい炭素数7～16のアルキル基を表し、

R_3 及び R_4 は、 R_3 が水素または置換基を有してもよい炭素数1～3のアルキル基であり、 R_4 が水素または置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基であるか、又は R_3 と R_4 とが隣接する炭素原子と一緒にあって、スピロシクロアルカンまたはアルキルスピロシクロアルカンを形成することを表す。

10 破線は二重結合の位置が1、2位または2、3位のいずれかであることを表す。)

で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩、

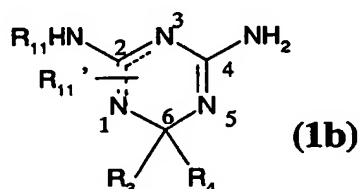
4) R_1 が、(i) 水素、(i i) 置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(i i i) 置換基を有してもよいナフチル基、(i v)
15) 置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、(v) 置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(v i) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキルアルキル基であり、

R_1' が、(a) R_1 が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換し
20 ている(i) 置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(i i) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(i i i) 置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、又は(i v) 置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基であることを特徴とする上記3) 記載の化合物もしくはその互変異性体また
25 はそれらの塩、

5) R_1 が、置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基

、又は置換基を有してもよい炭素数 1～16 のアルキル基であり、 R_3 が、置換基を有してもよい炭素数 1～3 のアルキル基であり、 R_4 が、置換基を有してもよい炭素数 1～16 のアルキル基であることを特徴とする上記 3) 記載の化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩、

5 6) 下記一般式 (1b) ;



(式中、 R_{11} は、(i) 水素、(ii) 置換基を有してもよいフェニル基、(iii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iv) 置換基を有してもよい複素環基もしくは複素環アルキル基、または(v) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表

10 す。

R_{11}' は、(a) R_{11} が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の 1 位に置換している (i) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(ii) 置換基を有してもよい複素環基もしくは複素環アルキル基、(iii) 置換基を有してもよい炭素数 1～16 のアルキル基、または (iv) 置換

15 基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表し、

(b) R_{11} が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン環の 1 位または 3 位の窒素原子に結合している水素を表す。

R_3 及び R_4 は、 R_3 が水素または置換基を有してもよい炭素数 1～3 のアルキル基であり、 R_4 が水素または置換基を有してもよい炭素数 1～16 のアルキル基であるか、又は R_3 と R_4 とが隣接する炭素原子と一緒にあって、スピロ

20 シクロアルカンまたはアルキルスピロシクロアルカンを形成することを表す。

破線は二重結合の位置が 1、2 位または 2、3 位のいずれかであることを表す。

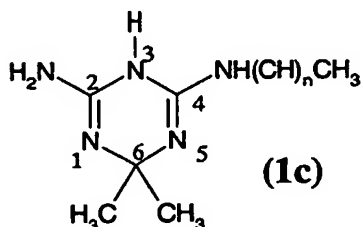
ただし、 R_{11}' 及び R_4 の少なくとも一方は、置換基を有してもよい炭素数 7～16 のアルキル基である。)

で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩、

7) R_{11} が、置換基を有してもよいフェニル基であることを特徴とする上記

5 6) に記載の化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩、

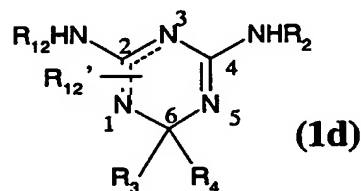
8) 下記一般式 (1c) ;



(式中、 n は 13～15 の整数を表す。)

で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩、

9) 下記一般式 (1d) ;



10 (式中、 R_{12} は、水素、または置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基を表す。

R_{12}' は、(a) R_{12} が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の 1 位に置換している置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基を表し、(b) R_{12} が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン

15 環の 1 位または 3 位の窒素原子に結合している水素を表す。

R_2 は、水素または置換基を有してもよい炭素数 1～16 のアルキル基を表す。

R_3 及び R_4 は、 R_3 が水素または置換基を有してもよい炭素数 1～3 のアルキル基であり、 R_4 が水素または置換基を有してもよい炭素数 1～16 のアル

キル基であるか、又は R_3 と R_4 とが隣接する炭素原子と一緒にあって、スピロシクロアルカンまたはアルキルスピロシクロアルカンを形成することを表す。

破線は二重結合の位置が1、2位または2、3位のいずれかであることを表す。）

5 で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩、

10 10) 上記1)に記載の一般式(1)で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの薬理学的に許容され得る塩を有効成分として含有する殺菌・消毒剤、

10 11) 上記1)に記載の一般式(1)で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの薬理学的に許容され得る塩を有効成分として含有する化粧品の防腐・保存剤、

15 12) 細菌感染症の治療または予防を必要とする哺乳動物、鳥類または魚類に、上記1)に記載の一般式(1)で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの薬理学的に許容され得る塩の治療有効量を投与することを特徴とする細菌感染症の治療または予防方法、及び

15 13) 細菌感染症の治療または予防のための薬剤の製造のための上記1)に記載の一般式(1)で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの薬理学的に許容され得る塩の使用、
 に関する。

20 本発明の有効成分である化合物(1)は強い抗菌作用および殺菌作用を有しているので、抗菌剤あるいは殺菌・消毒剤として極めて有用である。

発明を実施するための最良の形態

25 以下、式(1)で示される本発明に用いられる化合物、及び式(1a)、(1b)並びに(1d)で示される化合物について詳細に説明する。

式(1)中の各置換基について説明する。

置換基 R_1 は、(i) 水素、(i i) 置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(i i i) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(i v) 置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基、もしくは複素環アミノアルキル基、(v) 置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(v i) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基である。

ここで、「フェニルアルキル基」としては、直鎖状または分枝状の炭素数1～6のアルキル基がフェニル基に結合したものが挙げられ、例えば、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルまたは3-フェニルプロピルが好適な例として挙げられる。

「ナフチル基」としては、1-ナフチルまたは2-ナフチルなどがあげられる。

「ナフチルアルキル基」としては、直鎖状または分枝状の炭素数1～6のアルキル基がナフチル基に結合したものが挙げられ、例えば、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、1-ナフチルエチルまたは2-ナフチルエチルなどが好適な例として挙げられる。

「複素環基」としては、窒素原子、酸素原子およびイオウ原子から選択される1～3個の原子を含有し、ベンゼン環が縮合してもよい3～6員の複素環基が挙げられ、例えば、2-ピリジル、3-ピリジルもしくは4-ピリジルなどのピリジル、ピラジニル、例えば2-フリルなどのフリル、例えば2-チアゾリルなどのチアゾリル、例えば1-ピペリジルなどのピペリジル、例えば1-ピペラジルなどのピペラジル、テトラヒドロフリル、2-オキソテトラヒドロフリル、チエニル、ピロリル、ピロリジニル、オキサゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、テトラヒドロピラニル、2-オキソテトラヒドロピラニル、プリミジニル、プリダジニル、モルホリニル、1, 3, 5-トリアジニル、1, 2, 4-トリアジニル、例えば2-キノリ

ル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリルもしくは8-キノリルなどのキノリル、または、例えば1-イソキノリルメチル、3-イソキノリルメチル、4-イソキノリルメチルもしくは5-イソキノリルメチルなどのイソキノリルなどが挙げられる。

- 5 「複素環アルキル基」としては、直鎖状または分枝状の炭素数1～6のアルキル基が上記複素環基に結合したものが挙げられ、例えば、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-ピリジリエチル、3-ピリジリエチル、4-ピリジリエチル、ピラジニルメチル、ピラジニリエチル、2-フリルメチル、2-フリリエチル、2-チアゾリルメチル、2-チアゾリルエチル、4-ピペリジルメチル、2-キノリルメチル、3-キノリルメチル、4-キノリルメチル、5-キノリルメチル、8-キノリルメチル、1-イソキノリルメチル、3-イソキノリルメチル、4-イソキノリルメチルまたは5-イソキノリルメチルなどが好適な例として挙げられる。
- 10

- 「複素環アミノアルキル基」としては、直鎖状または分枝状の炭素数1～12のアルキル基が複素環アミノ基に結合したものが挙げられ、例えば、4-アミノ-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ基、4-アルキルアミノ-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ基または4-フェニルアルキルアミノ-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ基などが好適な例として挙げられる。
- 15

- 20 「炭素数1～16のアルキル基」としては、直鎖状もしくは分岐状のアルキル基が挙げられ、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、tert-オクチル、n-ノニル、n-デシル、n-ウンデシル、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル、n-ペンタデシル、n-ヘキサデシルなどが好適な例として挙げられる。
- 25

「環状アルキル基」としては、例えば炭素数3～6のシクロアルキル基が挙

げられ、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル等が挙げられる。

「環状アルキル-アルキル基」としては、直鎖状または分枝状の炭素数 1 ～ 6 のアルキル基が上記環状アルキル基に結合したものが挙げられ、例えば、シクロヘキシルメチル、1-シクロヘキシルエチルまたは2-シクロヘキシルエチルなどが好適な例として挙げられる。

上記フェニル基もしくはフェニルアルキル基のベンゼン環、ナフチル基もしくはナフチルアルキル基のナフタレン環、複素環基もしくは複素環アルキル基、複素環アミノアルキル基の複素環、炭素数 1 ～ 16 のアルキル基または環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基の環状アルキルは、置換基を有していてもよい。かかる置換基の例としては、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 $C_1 - 6$ アルキル基、 $C_1 - 6$ ハロアルキル基、 $C_3 - 6$ シクロアルキル基、 $C_6 - 10$ アリール基、 $C_6 - 10$ アリールオキシ基、 $C_1 - 6$ アルコキシ基、 $C_1 - 6$ ハロアルコキシ基、 $C_3 - 6$ シクロアルキルオキシ基、 $C_1 - 7$ アルカノイル基、カルボキシ基、カルバモイル基、 $C_2 - 7$ アルコキシカルボニル基、 $C_2 - 7$ ハロアルコキシカルボニル基、 $C_7 - 11$ アリールオキシカルボニル基、 $C_4 - 7$ シクロアルキルオキシカルボニル基、アミノ基、 $C_1 - 6$ アルキルアミノ基、 $C_1 - 6$ ハロアルキルアミノ基、ジ $C_1 - 6$ アルキルアミノ基、 $C_1 - 7$ アルカノイルアミノ基、環状アミノ基、 $C_2 - 7$ アルキルアミノカルボニル基、メルカプト基、スルホン酸基、スルホンアミド基、 $C_1 - 6$ アルキルチオ基、 $C_1 - 6$ ハロアルキルチオ基、 $C_1 - 6$ アルキルスルホニル基、 $C_1 - 6$ ハロアルキルスルホニル基、 $C_1 - 6$ アルキルスルホニルオキシ基、 $C_1 - 6$ ハロアルキルスルホニルオキシ基、 $C_1 - 6$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_1 - 6$ ハロアルキルスルホニルアミノ基などがあげられる。かかる置換基は化学的に許容される任意の位置に同一または異なって 1 ～ 6 個、好ましくは 1 ～ 3 個程度置換していてもよい。

上記「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。

「 $C_1 - 6$ アルキル基」としては、直鎖状もしくは分枝状であつてよく、例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 sec -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、 n -ヘキシルまたはイソヘキシル等が挙げられる。

「 $C_1 - 6$ ハロアルキル基」としては、例えば、クロロメチル、ブromoメチル、1-クロロエチルまたはトリフルオロメチル等が挙げられる。

10 「 $C_3 - 6$ シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

「 $C_6 - 10$ アリール基」としては、例えば、フェニル、ナフチル等が挙げられ、フェニルが好ましい。

15 「 $C_6 - 10$ アリールオキシ基」としては、例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等が挙げられ、フェニルオキシが好ましい。

「 $C_1 - 6$ アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシまたはイソブトキシ等が挙げられる。

20 「 $C_1 - 6$ ハロアルコキシ基」としては、例えば、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。

「 $C_3 - 6$ シクロアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。

25 「 $C_1 - 7$ アルカノイル基」としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイルまたはヘキサノイル等が挙げられる。

「C₂ - ₇ アルコキシカルボニル基」としては、例えば炭素数1～6、好ましくは1～4の直鎖状および分枝状のアルキル基とカルボキシル基がエステル結合したものがあげられ、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-プロポキシカルボニルまたはイソブトキシカルボニル等が挙げられる。

「C₂ - ₇ ハロアルコキシカルボニル基」としては、例えば、クロロメトキシカルボニル、ブromoメトキシカルボニルまたは(1-クロロ)エトキシカルボニル等が挙げられる。

「C₄ - ₇ シクロアルキルオキシカルボニル基」としては、例えば、シクロプロポキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル等が挙げられる。

「C₇ - ₁₁ アリールオキシカルボニル基」としては、例えば、フェニルオキシカルボニルまたはナフタレンオキシカルボニル等が挙げられる。

「C₁ - ₆ アルキルアミノ基」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、sec-ブチルアミノまたはn-ペンチルアミノ等が挙げられる。

「ジC₁ - ₆ アルキルアミノ基」としては、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノまたはメチルエチルアミノ等が挙げられる。

「C₁ - ₆ ハロアルキルアミノ基」としては、例えば、トリフルオロメチルアミノ等が挙げられる。

「C₁ - ₇ アルカノイルアミノ基」としては、上記C₁ - ₇ アルカノイル基にアミノ基が結合している置換基が挙げられる。

「環状アミノ基」としては、例えばモルホリノ基等が挙げられる。

「C₂ - ₇ アルキルアミノカルボニル基」としては、上記C₁ - ₆ アルキルアミノ基にカルボニル基が結合している置換基が挙げられる。

「C₁ - ₆ アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、sec-ブチルチオまたはn-ペンチ

ルチオ等が挙げられる。

「C₁ - 6 ハロアルキルチオ基」としては、例えば、トリフルオロメチルチオ等が挙げられる。

「C₁ - 6 アルキルスルホニル基」としては、例えば、メタンスルホニル、
5 エタンスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-
ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-
ブチルスルホニル、n-ペンチルスルホニル、sec-ペンチルスルホ
ニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、n-ヘキシルスル
ホニルまたはイソヘキシルスルホニル等が挙げられる。

10 「C₁ - 6 ハロアルキルスルホニル基」としては、例えば、クロロメチルス
ルホニルまたはトリフルオロメチルスルホニル等が挙げられる。

「C₁ - 6 アルキルスルホニルアミノ基」または「C₁ - 6 ハロアルキルス
ルホニルアミノ基」としては、上記「C₁ - 6 ハロアルキルスルホニル基」ま
たは「C₁ - 6 ハロアルキルスルホニル基」にアミノ基が結合している置換基
15 が挙げられる。

置換基R₁としては、(i) 水素、(ii) 置換基を有してもよいフェニル
基もしくはフェニルアルキル基、(iii) 炭素数1~16のアルキル基、または
(iv) 環状アルキル-アルキル基が好ましい。フェニルアルキル基としては、
ベンジル基または2-フェニルエチル基がより好ましい。フェニル基もしくは
20 フェニルアルキル基のベンゼン環の置換基としては、ハロゲン原子、より好ま
しくはフッ素原子もしくは塩素原子；水酸基；C₁ - 6 アルキル基、より好ま
しくはメチル基、t-ブチル基；C₁ - 6 ハロアルキル基、より好ましくはト
リフルオロメチル基；C₁ - 6 アルコキシ基、より好ましくはメトキシ基；C
1 - 6 ハロアルコキシ基、より好ましくはトリフルオロメトキシ基などが挙げ
25 られる。置換基R₁として、より好ましくは、フェニル基、ベンジル基、4-
クロロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 3, 4-トリフルオ

ロフェニル基、4-*t*-ブチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-メ
トキシ-4-*t*-ブチルフェニル基、4-トリフルオロメトキシフェニル基、
4-ヒドロキシベンジル基、3, 4-ジクロロベンジル基、2, 3, 4-ト
5 リクロロベンジル基、4-メチルベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジ
ル基、4-メトキシベンジル基、3, 4-ジメトキシベンジル基、2-(4-
メトキシフェニル)-エチル基、エチル基、イソプロピル基、*n*-ヘキシル基
、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基、*n*-テトラデシル基、シクロヘキシルメ
チル基などが挙げられる。

置換基 R_1' は、(a) R_1 が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に
10 置換している(i)置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキ
ル基、(ii)置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基
、(iii)置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基、もしくは複
素環アミノアルキル基、(iv)置換基を有してもよい炭素数1~16のアル
キル基、または(v)置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アル
15 キル-アルキル基を表す。これらの置換基については、上記置換基 R_1 で述べ
たとおりである。

また、置換基 R_1' は、(b) R_1 が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン
環の1位または3位の窒素原子に結合している水素を表す。

置換基 R_2 および R_4 は、水素または置換基を有してもよい炭素数1~16の
20 アルキル基を表す。ここで、炭素数1~16のアルキル基としては、直鎖状ま
たは分枝状のいずれであってもよく、例えば、上述した R_1 で例示したものな
どが挙げられる。 R_2 が水素のとき、 R_1 および R_4 の少なくとも一方は、置換
基を有してもよい炭素数6~16のアルキル基であることが好ましく、炭素数
12~16のアルキル基であることがより好ましく、炭素数13~15のアル
25 キル基であることが最も好ましい。本発明において、より好ましくは R_2 およ
び R_4 のいずれか一方が炭素数6~16、好ましくは炭素数7~16のアルキ

ル基であり、他方が水素または炭素数1～6のアルキル基である。より好ましくは、 R_2 および R_4 のいずれか一方が炭素数7～13、より好ましくは8～12の直鎖状アルキル基であり、他方が水素またはメチル基である。

置換基 R_3 は、水素または置換基を有してもよい炭素数1～3のアルキル基を表す。ここで、炭素数1～3のアルキル基としては、直鎖状または分枝状のいずれであつてもよく、例えば、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルが挙げられる。また、前記炭素数1～3のアルキル基は、シクロプロピル基のように環を形成していてもよい。

R_3 、 R_4 については、 R_3 、 R_4 およびそれらが結合している炭素原子が一緒になって、スピロシクロアルカンまたはアルキルスピロシクロアルカンを形成することができる。この場合、 R_2 が置換基を有してもよい炭素数6～16、好ましくは炭素数7～16のアルキル基であることが好ましい。スピロシクロアルカンにおいては、環を構成する炭素数が3～16、好ましくは3～12、より好ましくは3～8、さらに好ましくは4～6である。また、「アルキルスピロシクロアルカン」としては、前記スピロシクロアルカンの化学的に許容される任意の位置に、炭素数1～6のアルキル基が置換可能な数の範囲内で結合している置換基が挙げられる。

置換基 R_2 、 R_3 および R_4 がアルキル基である場合、該アルキル基は置換基を有してもよい。アルキル基の置換基としては、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} ハロアルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルキルチオ基、水酸基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-7} アルカノイルアミノ基、ホルミル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} ハロアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、メルカプト基またはシアノ基等が挙げられる。置換基の位置は化学的に許容される範囲で特に限定されず、また置換基数は置換可能な数の範囲内であればよく、好ましくは1から6である。

また、 R_3 と R_4 が同一でなく、かつ R_1 と R_2 が同一でないときは、ジヒドロトリアジン環の6位炭素における二種の光学異性体が存在するが、どちらの異性体も上記化合物の範囲に含まれる。

上記一般式(1)で示される化合物において、破線で示される二重結合は、
5 R_1 が水素で、かつジヒドロトリアジン環の1位に R_1' が置換している場合は2、3位に位置し、1位が無置換の場合は1、2位または2、3位に位置する。しかし、一般式(1)で示される化合物には、この他にもいくつかの互変異性体が存在し、環境により二重結合は移動しうる。本発明はこれら互変異性体の全てを包含する。

10 以下、式(1a)中の各基について説明する。

式(1a)中の置換基 R_1 及び R_1' は、上記式(1)で説明した通りである。

本発明においては、上記置換基 R_1 が、(i)水素、(ii)置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(iii)置換基を有してもよいナフチル基、(iv)置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、(v)置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(vi)置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基であり、

R_1' が、(a) R_1 が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している(ii)置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(ii)置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iii)置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、又は(iv)置換基を有してもよい炭素数1～16(より好ましくは炭素数7～16)のアルキル基であるのが好ましい。

25 R_{21} は、置換基を有してもよい炭素数7～16のアルキル基を表す。「炭素数7～16のアルキル基」としては、例えば、直鎖状もしくは分岐状の炭素数

7～16のアルキル基が挙げられ、例えばn-ヘプチル、n-オクチル、tert-オクチル、n-ノニル、n-デシル、n-ウンデシル、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル、n-ペンタデシル、n-ヘキサデシルなどが好適な例として挙げられる。炭素数7～16のアルキル基が有してもよい

5 置換基は、上記式(1)で説明した置換基と同じであってよい。

式(1a)中の置換基 R_3 及び R_4 については、上記式(1)で説明した通りであるが、式(1b)においては、置換基 R_3 が置換基を有してもよい炭素数1～3のアルキル基であり、 R_4 が置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基であるのが好ましい。

10 式(1a)中の破線についても上記式(1)で説明した通りである。

以下、式(1b)中の各基について説明する。

置換基 R_{11} は、(i)水素、(ii)置換基を有してもよいフェニル基、(iii)置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iv)置換基を有してもよい複素環基もしくは複素環アルキル基、または(v)置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表す。これらの基は、それぞれ上記 R_1 で説明した各基と同じであってよい。本発明においては、上記 R_{11} が置換基を有してもよいフェニル基であるのが好ましい。

置換基 R_{11}' は、(a) R_{11} が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している(i)置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(ii)置換基を有してもよい複素環基もしくは複素環アルキル基、(iii)置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(iv)置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表す。これらの基は、それぞれ上記 R_1' で説明した各基と同じであってよい。

また、置換基 R_{11}' は、(b) R_{11} が水素以外のときは、ジヒドロトリアジ

ン環の1位または3位の窒素原子に結合している水素を表す。

式(1b)中の置換基 R_3 及び R_4 については、上記式(1)で説明した通りである。

式(1b)中の破線についても上記式(1)で説明した通りである。

- 5 式(1b)において、 R_{11} 及び R_4 の少なくとも一方は、置換基を有してもよい炭素数7～16のアルキル基である。「置換基を有してもよい炭素数7～16のアルキル基」は、上記式(1a)で説明した基と同じである。

以下、式(1d)中の各基について説明する。

- 10 式(1d)中の置換基 R_{12} は、水素、または置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基を表す。

- 式(1d)中の置換基 R_{12}' は、(a) R_{12} が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基を表し、(b) R_{12} が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン環の1位または3位の窒素原子に結合している水素を表す。上記置換基 R_{12} 及び R_{12}' における「置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基」は、上記式(1)で説明した通りである。
- 15

式(1d)中の置換基 R_2 、 R_3 及び R_4 は、上記式(1)で説明した通りである。式(1d)中の破線についても上記式(1)で説明した通りである。

- 20 以上述べてきた化合物(1)は塩を形成していてもよい。そのような塩としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、酪酸、イソ酪酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、フマル酸、コハク酸、コハク酸モノアミド、グルタミン酸、酒石酸、シュウ酸、クエン酸、グリコール酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、フタル酸、サルチル酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸もしくはメタンスルホン酸などの有機酸との塩；塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、炭酸、ホウ酸もし
- 25

くは炭酸などの無機酸との塩が挙げられる。上記酸付加塩は、例えば、(a) 上記化合物(1)と酸を直接混合するか、(b) それらの一方を溶媒あるいは含水溶媒に溶解させて混合するか、あるいは(c) 溶媒もしくは含水溶媒中に上記化合物(1)と酸を投入して混合する等の通常の塩形成方法を採用して製造される。

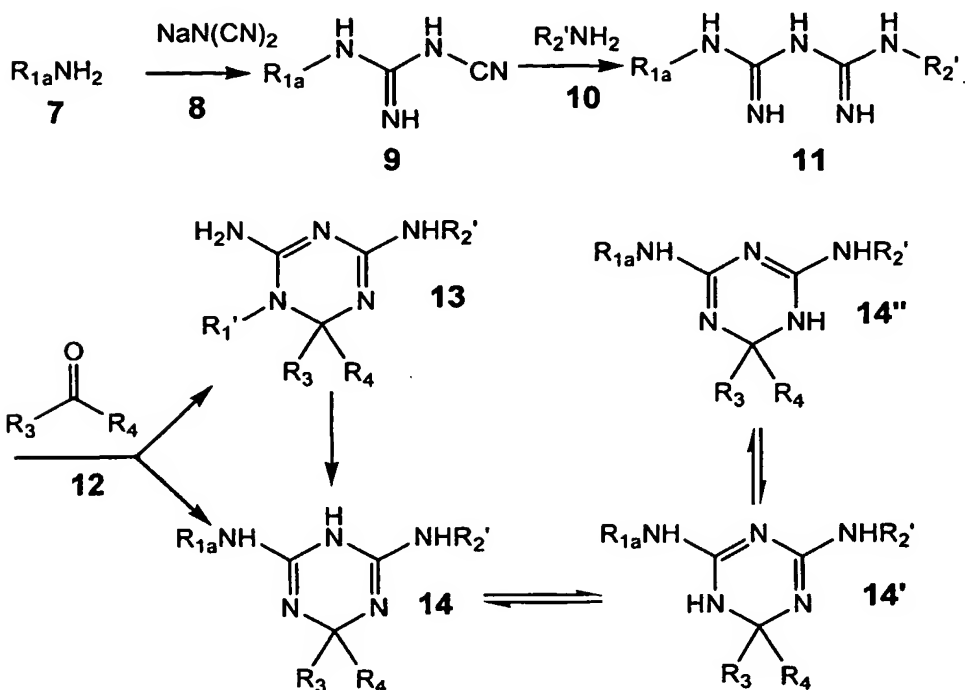
上記化合物(1)がカルボキシル基またはスルホン酸基などの酸性基を有する場合、上記化合物(1)はツビッターイオン塩となるが、該塩は、例えばナトリウム塩もしくはカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩もしくはマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩またはアンモニウム塩などの無機塩基との塩；例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミンもしくはN, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機塩基との塩などの塩基付加塩であってもよい。また、上記化合物(1)の塩は、例えばアルギニン、リジンもしくはオルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩；例えばアスパラギン酸などの酸性アミノ酸との塩であってもよい。

上記化合物(1)の塩は、薬理学的に許容され得るものであることが好ましく、酸付加塩であることがより好ましく、酢酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、メタンスルホン酸塩、マロン酸塩またはシュウ酸塩等がさらに好ましい。

また、上記化合物(1)が外用剤または殺菌・消毒剤として使用される場合は、上記化合物(1)は金属塩、例えばAg、MnまたはZnなどと安定な配位化合物を形成してもよい。

次に本発明の有効成分である化合物(1)の製造方法を説明する。化合物(1)またはその塩は例えば次のようにして製造することができる。

25 製造方法 1



(式中、 R_2' は置換基を有してもよい炭素数 1～16 のアルキル基を示し、 R_{1a} は、上記 R_1 又は R_{11} を示し、他のすべての記号は上記と同意義である。)

- 製造方法 1 に、 R_2 が炭素数 1～16 のアルキル基 (R_2') である一般式 (
- 5 1) で示される化合物の製造方法を示す。本法によれば、まず、化合物 (7) を酸付加塩 (例、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの塩) に変換後、溶媒 (例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドなど) 中、ナトリウムジシアナミド (化合物 (8)) と反応させ
- 10 てシアノグアニジン誘導体 (化合物 (9)) を製造する。化合物 (7) を酸付加塩に変換せず、当量の酸 (例、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸など) の存在下に化合物 (8) と反応させることにより、同様に化合物 (9) を製造することができる。化合物 (8) の
- 15 使用量は化合物 (7) 1 モルに対して約 1～2 モル当量、好ましくは約 1～1

3モル当量、反応温度は通常約60℃～150℃、好ましくは約80℃～120℃である。生成する化合物(9)は用いた酸との塩の形で得られるが、必要により水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどを用いて中和することにより遊離塩基の形で採取することもできる。

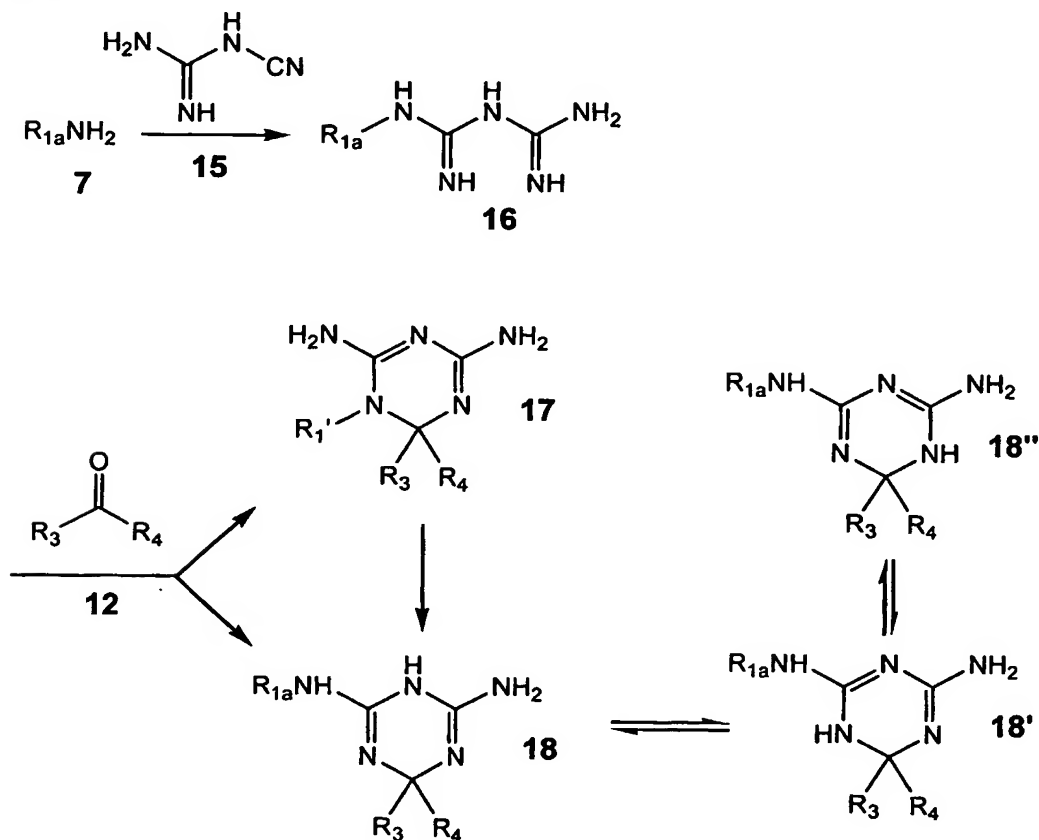
- 5 つぎに、酸(例、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸など)の存在下、溶媒(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドなど)中、化合物(9)にアルキルアミン(化合物(10))を反応させてビグアナイド誘導体(化合物(11))を製造する。酸および化合物(10)の使用量は化合物(9)1モルに対して約1～2モル当量、好ましくは約1～1.3モル当量、反応温度は通常約60℃～170℃、好ましくは約110℃～150℃である。生成する化合物(11)は用いた酸と塩の形で得られるが、必要により水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどを用いて中和することにより遊離塩基の形で採取することもできる。
- 10
- 15

- つぎに、化合物(11)に化合物(12)を反応させて目的化合物である化合物(13)または(14)、(14')もしくは(14'')を製造する。化合物(11)は酸付加塩あるいは遊離塩基の形で反応に用いることができる。化合物(12)としてはケトン、アルデヒドの他、これらの等価体、例えばアセタール類などが使用できる。本反応は化合物(12)を溶媒とするか、化合物(12)に他の溶媒(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド及びこれらの混合溶媒など)を加えた混合液を溶媒とするか、または溶媒中で酸(例、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸など)もしくは塩基(例、ピペリジン、ピリジン、トリエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムな
- 20
- 25

- ど)の存在下で行なわれる。本反応は R_{1a} の種類や反応条件によって生成物が異なる。通常、酸の存在下では化合物(14)と化合物(13)の混合物が生成するが、 R_{1a} がフェニル基などのときは化合物(13)が優先的に生成する。一方、塩基の存在下では R_{1a} の種類に関係なく化合物(14)が優先的に生成することが多い。酸および塩基の使用量は化合物(11)1モルに対して約0.1~3モル当量、好ましくは約0.3~1.5モル当量である。化合物(12)を溶媒としないとき、化合物(12)の使用量は化合物(11)1モルに対して約1~12モル当量、好ましくは約1~2モル当量、反応温度は通常、常温~150℃程度、好ましくは約60℃~80℃である。酸の存在下では化合物(13)と化合物(14)は用いた酸の塩として得られるが、必要により水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどを用いて中和することにより遊離塩基の形で採取することができる。化合物(13)と化合物(14)の酸塩または遊離塩基はシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは再結晶などにより分離、精製することができる。
- また、得られた化合物(13)あるいは化合物(13)と(14)の混合物は塩基(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)を含む水または含水溶媒(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなど)中で加熱して、化合物(14)に転移することができる。反応温度は通常約50℃~100℃、好ましくは約80℃~100℃である。化合物(14')は、化合物(14)の互変異性体である。
- 以上のようにして得られた化合物(13)、(14)、(14')もしくは(14'')の遊離塩基は酢酸エステル(例、酢酸エチルなど)で抽出すると、酢酸エステルの加水分解を伴って、酢酸塩に変換することができ、また、水、溶媒(例、エタノール、メタノール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトンなど)または含水溶媒中、前述した酸あるいは酸塩(例、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、硝酸ナトリウム、

硝酸カリウムなど)を用いて適宜の有機または無機の酸付加塩に導くことができ、これら酸付加塩は再結晶またはクロマトグラフィーにより精製することもできる。

製造方法 2



5 (式中、すべての記号は上記と同意義である。)

製造方法 2 に、 R_2 が水素である一般式 (1) で示される化合物の製造方法を示す。本法によれば、まず、化合物 (7) を酸付加塩 (例、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの塩) に変換後、溶媒 (例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミドなど) 中、ジシアノ

10 ジアミド (化合物 (15)) と反応させてビグアナイド誘導体 (化合物 (16

))を製造する。化合物(7)は酸付加塩に変換せず、当量の酸(例、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸など)の存在下、化合物(15)と反応させることにより、同様に化合物(16)を製造することができる。化合物(15)の使用量は化合物(7)1モルに対して約1~2モル当量、好ましくは約1~1.3モル当量、反応温度は通常約60℃~150℃、好ましくは約80℃~100℃である。生成する化合物(16)は用いた酸との塩の形で得られるが、必要により水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどを用いて中和することにより遊離塩基の形で採取することもできる。

- 10 つぎに化合物(16)に化合物(12)を反応させて目的化合物である化合物(17)、(18)、(18')もしくは(18'')を製造する。化合物(16)と化合物(12)との反応は上記した化合物(11)と化合物(12)との反応と全く同様にして行なうことができ、さらに化合物(17)は化合物(13)の場合と全く同様にして化合物(18)に転移することができる。
- 15 化合物(18')、(18'')は、化合物(18)の互変異性体である。

- 上記のようにして得られる化合物(1)において、ジヒドロトリアジン環の6位が不斉炭素である場合、二種の光学異性体は通常の光学分割法によりそれぞれの異性体に分離することができる。すなわち、光学活性カルボン酸(例、D-およびL-乳酸、D-およびL-マンデル酸、D-およびL-リンゴ酸、D-およびL-酒石酸、ジベンゾイル-D-およびL-酒石酸、ジトルオイル-L-およびD-酒石酸、L-およびD-アスパラギン酸、D-およびL-グルタミン酸などの酸性アミノ酸、D-およびL-アミノ酸のN-保護基置換誘導体など)またはスルホン酸(例、カンファースルホン酸など)を用いてジアステレオマー塩を形成させて目的の塩を単離精製後、これを中和する方法、優先晶出法、あるいは光学活性なカラムを用いる高速液体クロマトグラフ法などが適宜用いられる。
- 25

本発明の抗菌剤の有効成分である化合物（１）のうち、化合物（１ a）、（１ b）、（１ c）及び（１ d）は新規化合物である。

化合物（１）の好ましい態様としては、一般式（１）中の R_2 及び R_4 のいずれか一方が、置換基を有してもよい炭素数 7～16 のアルキル基である化合物
5 が挙げられる。

化合物（１ a）の好ましい態様としては、一般式（１ a）中の R_1 が、（i）水素、（i i）置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、（i i i）置換基を有してもよいナフチル基、（i v）置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、（v）置換基を有してもよい炭素数 1～16 のアルキル基、または（v i）置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基であり、 R_1' が、（a） R_1 が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の 1 位に置換している（i）置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、（i i）置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、（i i i）置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、又は（i v）置換基を有してもよい炭素数 1～16 のアルキル基である化合物が挙げられる。より好ましい態様としては、上記一般式（１ a）中の R_1 が、置換基を有してもよいフェニル基又はフェニルアルキル基であり、 R_3 が、置換基を有してもよい炭素数 1～3 のアルキル基であり、 R_4 が、置換基
15
20 を有してもよい炭素数 1～16 のアルキル基である化合物が挙げられる。

また、化合物（１ b）の好ましい態様としては、上記一般式（１ b）中の R_{11} が、置換基を有してもよいフェニル基である化合物が挙げられる。

化合物（１）は経口投与あるいは非経口投与によるヒトおよびその他の哺乳動物（イヌ、ネコ、ヒツジ、ブタ、ウマ、ウシなど）、鳥類（ニワトリ、カモ、アヒル、ウズラ、シチメンチョウなど）、および魚類（タイ、ハマチ、ウナギなど）の細菌感染症の予防、治療に有用なばかりでなく、外用の殺菌・消毒
25

剤としても極めて有用である。外用の殺菌・消毒剤として用いる場合は創傷部位、火傷部位または辱創部位などの殺菌・消毒の目的、手術前後の手術部位の殺菌・消毒の目的に使用できるばかりでなく、医療従事者の手もしくは腕などの殺菌・消毒や、医療器具もしくは医療環境（建物およびその施設など）の殺

5 菌・消毒に用いることができる。

化合物（１）は例えば化粧品（クリーム、乳剤、ローション等）の防腐剤、保存剤としても用いることができる。

本発明にかかる医薬としては、化合物（１）または薬理学的に許容され得る塩をそのまま用いてもよいが、一般的には前記有効成分と１または２以上の製
10 剤用添加物とを含む医薬製剤の形態を有することが好ましい。医薬製剤としては、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、坐剤、注射剤、ペースト剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、ゲル状クリーム剤、ローション剤、乳剤、懸濁剤、湿布剤、硬膏剤、リニメント剤、エアゾール剤、シロップ剤、口腔剤、点眼剤または点鼻剤などが挙げられる。前記錠剤は、例えば糖衣錠、ゼラ
15 チン被包錠、腸溶被錠もしくはフィルムコーティング錠などのコーティングを施した錠剤、または二重錠や多層錠であってよい。中でも、本発明にかかる医薬は、外用剤の剤形を有することが好ましく、外用液剤の剤形を有することがより好ましい。

上記のような医薬製剤は、それ自体製剤学の分野で周知または慣用の方法に
20 従って製造することが可能である。

本発明にかかる医薬において、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤または顆粒剤などの固形製剤の製造には、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、界面活性剤または滑沢剤などを製剤用添加物として用いることができる。賦形剤としては、
例えば、乳糖、白糖もしくはブドウ糖等の糖類、デンプン等のデンプン類、結
25 晶セルロース等が挙げられる。結合剤としては、例えば、グルコースやマルクトールなどの糖類もしくは糖アルコール類、デンプンなどの多糖類、ゼラチン

などの天然高分子類、メチルセルロースもしくはカルボキシメチルセルロースなどのセルロース誘導体、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子化合物等が挙げられる。崩壊剤としては、例えば、澱粉、アルギン酸ソーダ、コーシスターチ、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドンまたはクロスカルメロースナトリウム等が挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸塩、タルク、ホウ酸末またはポリエチレングリコール等が挙げられる。界面活性剤としては、例えば、脂肪酸エステル等が挙げられる。

本発明にかかる医薬が坐剤の剤形を有する場合は、親油性基剤、水溶性基剤または乳剤性基剤に、化合物（１）または薬理学的に許容され得る塩、および
10 所望により、例えば、局所麻酔薬、抗ヒスタミン剤、局所収れん剤、サルファ剤、抗生物質、瘡傷治療薬、界面活性剤、ビタミン類、生薬エキス、胆汁酸類、防腐剤、賦形剤、吸収促進剤またはアミノ酸等を含有することにより本発明にかかる医薬を製造することができる。

本発明にかかる医薬が注射剤の剤形を有する場合は、水溶性溶剤または非水
15 溶性溶剤などの溶剤に、化合物（１）または薬理学的に許容され得る塩、および所望により溶解補助剤、緩衝剤または無痛化剤等の製剤用添加剤を含有することにより本発明にかかる医薬を製造することができる。本発明の注射剤は、殺菌され、かつ血液と等張であることが好ましく、血液と等張にするために食塩、ブドウ糖またはグリセリンなどを含有していてもよい。さらに、所望によ
20 り着色料、保存料、香料、風味剤、甘味剤等を医薬製剤中に含有していてもよい。

本発明にかかる医薬が軟膏剤の剤形を有する場合、例えば、ワセリン、流動パラフィン、シリコンもしくは植物油などの油脂性基材；例えば、親水ワセリンもしくは精製ラノリンなどの乳剤性基剤；例えば、マクロゴールなどの水溶性
25 性基材などの基材に、化合物（１）または薬理学的に許容され得る塩、および所望により、例えば、陰イオン型もしくは非イオン型界面活性剤などの乳化剤

またはパラオキシ安息香酸エステル類などの保存剤等の製剤用添加剤を含有することにより本発明にかかる医薬を製造することができる。

本発明にかかる医薬がゲル剤の剤形を有する場合、水にゲル化剤（例、カルボキシビニル重合体、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセル
5 ロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース
またはアルギン酸プロピレングリコールエステル等）などを加えて得られる基
材に、化合物（１）または薬理学的に許容され得る塩、および所望により、例
えば、低級アルコール、中和剤、界面活性剤または吸収促進剤などの製剤用添
加剤を含有することにより本発明にかかる医薬を製造することができる。

- 10 本発明にかかる医薬がクリーム剤の剤形を有する場合、例えば高級脂肪酸エ
ステル類（例：ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、セバシン酸ジ
エチル、ラウリン酸ヘキシル、イソオクタン酸セチル等）、低級アルコール（
例：エタノール、イソプロパノール等）、炭水化物（例：流動パラフィン、ス
クワラン等）、多価アルコール（例：プロピレングリコール、１，３－ブチレ
15 ングリコール等）または高級アルコール（例：２－ヘキシルデカノール、セタ
ノール、２－オクチルドデカノール等）等を含む基材に、化合物（１）または
薬理学的に許容され得る塩、および所望により、例えば、乳化剤、防腐剤、吸
収促進剤またはかぶれ防止剤などの製剤用添加剤を含有することにより本発明
にかかる医薬を製造することができる。

- 20 また、クリーム剤とゲル剤の中間の性質を有するゲル状クリーム剤とするた
めには、上記のクリーム剤にゲル化剤および中和剤を加えればよい。

- 本発明にかかる医薬が外用液剤の剤形を有する場合、溶剤に、化合物（１）
または薬理学的に許容され得る塩、および所望により、例えば、緩衝剤、安定
化剤、防腐剤、pH調製剤、溶剤、溶解補助剤、着香剤、ゲル化剤、矯味剤ま
25 たは清涼化剤等などの製剤用添加剤を含有させることにより本発明にかかる医
薬を製造することができる。前記溶剤としては、例えばグリセリン、プロピレ

5 ングリコール、エタノール、イソプロパノール、ブチレングリコール、水、ソ
 ルビトール、マンニトール、キシリトール、ブドウ糖、イプシロンアミノカプ
 ロン酸、グリシン、グルタミン酸塩、ヒアルロン酸ナトリウム、ポリエチレン
 グリコール類、カルボキシビニルポリマー類やセタノール、ステアリルアルコ
10 ールなどの高級アルコール類、中鎖脂肪酸エステル類やミリスチン酸イソプロ
 ピルなどの脂肪酸エステル類、ステアリン酸などの高級脂肪酸、スクワラン、
 流動パラフィン、白色ワセリンまたは精製ラノリンなどを挙げることができる
 。

10 ここで、外用液剤としては、洗浄、注入、湿布、吸入、噴霧、浣腸、塗布、
 薬浴、清拭、消毒、点眼、洗眼、点耳または点鼻など外用に供する液体製剤が
 挙げられる。

15 本発明の外用液剤を通常噴射剤と共に用いることによりエアゾール剤を製造
 することができる。噴射剤としては通常エアゾールに用いられるジメチルエー
 テル、液化石油ガス、 N_2 ガス、亜酸化窒素ガス、 CO_2 ガス、代替フロンガス
20 等を挙げることができる。噴射剤を用いないで圧縮空気を用いることもできる
 。また、これらの混合物を用いてもよい。

20 本発明にかかる医薬の投与経路、投与量および投与頻度は特に限定されず、
 治療すべき病態の種類、患者の年齢および体重、症状および疾患の重篤度など
 の種々の条件に応じて適宜選択することが可能である。より具体的には、抗菌
25 症剤としての治療上の用量は、経口投与の場合、成人1日当たり約0.001
 ～100mg/kg程度である。本発明に係る医薬が抗菌、殺菌または消毒を
 目的とする外用剤である場合、有効成分が0.01～10重量%となるように
 調整されていることが好ましい。

25 実施例

 次に実施例をあげて本発明をさらに具体的に説明する。なお、本発明はこれ

ら実施例のみに限定されるものではない。

(実施例1)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-(4'-メ
トキシベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

5 N¹-(4-メトキシベンジル)-N⁵-デシル-ビグアナイド・2塩酸塩 2
0 g (4.6ミリモル) にメタノール80ml、アセトン120ml、濃塩
酸0.1mlを加えて21時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を80%
アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール・酢酸混液 (9:0.5
10 :0.5) で溶出] に付して精製し、無色樹脂状の固体1.7gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=7Hz, CH₃),
1.1-1.6 (16H, m), 1.40 (6H, s, (CH₃)₂C), 3.
28 (2H, br dt-like, NHCH₂), 3.77 (3H, s, C
H₃O), 4.45 (2H, d, J=5Hz, ArCH₂NH), 6.81 (2
15 H, d, J=8Hz, ArH), 7.11 (1H, br t-like, NH
CH₂), 7.19 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.45 (1H, b
r t-like, ArCH₂NH), 8.47, 8.60 (each 1H
, br s, NH, NH⁺).

¹H-¹H COSYによりNHCH₂ (δ: 3.28) とNHCH₂ (δ: 7.
20 11), ArCH₂NH (δ: 4.45) とArCH₂NH (δ: 7.45) シ
グナル間にカップリングが認められた。また、トリアジン環NHとNH⁺ (δ
: 8.47、8.60) シグナルは他のプロトンとのカップリングを認めなか
った。

(実施例2)

25 3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-ベンジルア
ミノ-1, 3, 5-トリアジン・メタンスルホン酸塩

N^1 -ベンジル- N^5 -デシル-ビッグアナイド・2塩酸塩 11.0 g (27.2 ミリモル) のメタノール 150 ml 溶液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 16 ml を加え、60℃で30分攪拌後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をクロロホルムで抽出し、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣にアセトン 100 ml、ピペリジン 16 g (19.0 ミリモル) を加えて 17 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を水洗し、減圧下で十分に乾燥して無色樹脂状の固体 10.0 g を得た。次に、その 2.5 g (6.7 ミリモル) をアセトン 50 ml に溶かし、メタンスルホン酸 16 g (16.7 ミリモル) を加えた後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を 70% アセトニトリル水溶液に溶かし、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1.5) で溶出] に付して精製し、エーテルを加えて結晶化させて融点 50℃以下の無色結晶 2.6 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH_3), 1.1-1.6 (16H, m), 1.40 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.76 (3H, s, CH_3SO_3^-), 3.22 (2H, br dt-like, NHCH_2), 4.50 (2H, d, $J=6\text{ Hz}$, ArCH_2NH), 7.16 (1H, br t-like, NH), 7.2-7.3 (5H, m, ArH), 7.60 (1H, t, $J=6\text{ Hz}$, NH), 7.96, 8.09 (each 1H, br s, NH, NH^+).

20 (実施例 3)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-(3', 4'-ジメトキシベンジルアミノ)-4-デシルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N^1 -(3, 4-ジメトキシベンジル)- N^5 -ドデシル-ビッグアナイド・2塩酸塩 3.5 g (7.5 ミリモル) にメタノール 75 ml、アセトン 120 ml、濃塩酸 0.2 ml を加えて 24 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9

: 1. 2) で溶出] に付して精製し、70%アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して無色樹脂状の固体2.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3),
 5 1.1–1.6 (16H, m), 1.42 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.
 30 (2H, br dt-like, NHCH_2), 3.85, 3.86 (e
 ach 3H, s, CH_3O), 4.46 (2H, d, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2
), 6.7–6.9 (3H, m, ArH), 7.12, 7.46 (each
 1H, br t-like, NH), 8.51, 8.63 (each 1H
 10 , br s, NH , NH^+).

(実施例4)

3,6-ジヒドロ-6,6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-(4'-メ
 トキシフェネチルアミノ)-1,3,5-トリアジン・塩酸塩

N^1 -(4-メトキシフェネチル)- N^5 -デシル-ビグアナイド・2塩酸塩
 15 2.0g (4.5ミリモル) にメタノール125ml、アセトン80ml、
 濃塩酸0.2mlを加えて24時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシ
 リカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール・酢酸混液 (8:0.6:0.6) で溶出] に付して精製し、70%アセトニトリル水溶液
 に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して無色樹脂状の固体
 20 2.1gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3),
 1.12–1.6 (16H, m), 1.43 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.
 80 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.33 (2H, b
 r dt-like, NHCH_2), 3.51 (2H, br dt-like
 25 , $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.77 (3H, s, CH_3O), 6.82 (2H
 , d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.11 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH),

7.08-7.16 (1H, overlap, NHCH_2), 7.21 (1H, broad-like, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 8.49, 8.51 (each 1H, broad, NH, NH^+).

$^1\text{H}-^1\text{H}$ COSYにより NHCH_2 (δ : 3.33) と NHCH_2 (δ : 7.08-7.16)、 $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ (δ : 2.80) と $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ (δ : 3.51)、 $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ (δ : 3.51) と $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ (δ : 7.21) シグナル間にカップリングが認められた。また、トリアジン環NHと NH^+ シグナル (δ : 8.49、8.51) は他のプロトンとのカップリングを認めなかった。

10 (実施例5)

3, 6-ジヒドロ 6, 6-ジメチル-4-ノニルアミノ-2-(4'-メトキシフェネチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N^1 -(4-メトキシフェネチル)- N^5 -ノニル-ビグアナイド・2塩酸塩
2.0g (4.6ミリモル) にメタノール100ml、アセトン40ml、濃塩酸0.2mlを加えて20時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を含水エタノールに溶解後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール・酢酸混液 (8:0.7:0.7) で溶出] に付して精製し、無色樹脂状の固体1.2gを得た。

^1H -NMR (CD_3OD): 0.90 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.2-1.5 (18H, m, $(\text{CH}_2)_6$, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.66 (2H, m, NHCH_2CH_2), 2.91 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, ArCH_2CH_2), 3.29 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, NHCH_2CH_2), 3.56 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, ArCH_2CH_2), 3.77 (3H, s, CH_3O), 6.88 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.22 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH).

(実施例6)

4-ウンデシルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-(4'-
メトキシフェネチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N^1 -(4-メトキシフェネチル)- N^5 -ウンデシル-ビグアナイド・2塩
酸塩 2.0 g (4.3ミリモル) にメタノール 100 ml、アセトン 40 ml
5、濃塩酸 0.2 ml を加えて 16 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を
シリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール・酢酸混液
(8:0.5:0.5) で溶出] に付して精製し、含水エタノールに溶解後、
減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して無色樹脂状の固体 16 g を得
た。

10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.85 (3H, m, CH_3), 1.0-
1.6 (18H, m), 1.35 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.74 (2
H, m, ArCH_2CH_2), 3.26 (2H, m, NHCH_2), 3.42 (
2H, m, ArCH_2CH_2), 3.72 (3H, s, CH_3O), 6.86 (
2H, m, ArH), 7.14 (2H, m, ArH), 7.1-8.4 (3H
15, m, $\text{NH}\times 3$), 8.49 (1H, br s, NH^+).

(実施例 7)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-(4'-ヒ
ドロキシベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N^1 -(4-ヒドロキシベンジル)- N^5 -デシル-ビグアナイド・2塩酸塩
20 1.9 g (4.5ミリモル) にメタノール 25 ml、アセトン 40 ml、濃塩
酸 0.1 ml を加えて 30 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を 80%
アセトニトリル水溶液で再結晶して、融点 109~111°C の無色結晶を 0.
4 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3),
25 1.2-1.6 (16H, m), 1.46 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.
32 (2H, br dt-like, NHCH_2), 4.41 (2H, d, J

= 6 Hz, ArCH₂), 6.81 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7.11 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7.24 (2H, m, NH×2), 8.13, 8.44, 8.83 (each 1H, br s, NH, OH, NH⁺)

5 (実施例8)

4-オクチルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-(4'-ヒドロキシベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-ヒドロキシベンジル)-N⁵-オクチル-ビグアナイド・2塩酸塩 16 g (4.6ミリモル) にメタノール 25 ml、アセトン 40 ml、濃塩酸 0.1 ml を加えて 40℃ で 63 時間攪拌、次いで 8 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を 80% アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (8:2) で溶出] に付して精製し、無色樹脂状の固体 16 g を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1.0-1.6 (12H, m), 1.40 (6H, s, (CH₃)₂C), 3.31 (2H, m, NHCH₂), 4.42 (2H, m, ArCH₂), 6.82 (2H, d, J = 7 Hz, ArH), 7.09 (2H, d, J = 7 Hz, ArH), 7.0-7.2 (1H, over lap), 7.26, 8.19, 8.25 (each 1H, m).

(実施例9)

4-ウンデシルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-(4'-ヒドロキシベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-ヒドロキシベンジル)-N⁵-ウンデシル-ビグアナイド・2塩酸塩 2.0 g (4.5ミリモル) にメタノール 25 ml、アセトン 40 ml、濃塩酸 0.1 ml を加えて 26 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (8 : 1 . 5) で溶出] に付して精製し、更に80%アセトニトリル水溶液で再結晶して、融点110~112℃の無色結晶0.73 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH_3),
 5 1.1-1.6 (20H, m), 1.46 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.
 32 (2H, br dt-like, NHCH_2), 4.41 (2H, d, J
 $=5\text{ Hz}$, ArCH_2), 6.80 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$, ArH), 7.
 11 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$, ArH), 7.25 (2H, m, $\text{NH}\times 2$),
 8.13, 8.44, 8.86 (each 1H, br s, NH , OH , N
 10 H^+).

(実施例10)

3, 6-ジヒドロ-4-デシルアミノ-2-(4'-メトキシフェネチルア
 ミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N^1 -(4-メトキシフェネチル)- N^5 -デシルービグアナイド・2塩酸塩
 15 2.5 g (5.6ミリモル) にn-ブタノール200ml、メチラール6ml
 (67.8ミリモル)、濃塩酸0.7mlを加えて68時間還流後、減圧下で
 溶媒を留去し、80%アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール・
 酢酸混液 (8 : 0.7 : 0.7) で溶出] に付して精製し、無色樹脂状の固体
 20 0.7 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH_3)
 , 1.1-1.9 (16H, m), 2.80 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$, ArC
 H_2CH_2), 3.34 (2H, br dt-like, NHCH_2), 3.5
 2 (2H, br dt-like, ArCH_2CH_2), 3.78 (3H, s,
 25 CH_3O), 4.47 (2H, s, CH_2), 6.83 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$
 , ArH), 7.12 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$, ArH), 7.3-7.5 (

2 H, m, NH×2), 8.24 (2 H, m, NH, NH⁺).

(実施例 11)

4-ウンデシルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6-メチル-2-(4'-メトキシベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

- 5 氷冷下、N¹-(4-メトキシベンジル)-N⁵-ウンデシル-ビグアナイド・2塩酸塩 4.0 g (8.9ミリモル) にエタノール 100 ml、アセトアルデヒド 5 ml (89.2ミリモル)、濃塩酸 0.4 ml を加えて 24 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1.5) で溶出] に付して精製し、70%
10 アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して無色樹脂状の固体 1.4 g を得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3 H, t, J=7 Hz, CH₃), 1.2-1.4 (16 H, m), 1.33 (3 H, d, J=6 Hz, HCCH₃), 1.50 (2 H, m, NHCH₂CH₂), 3.29 (2 H, br dt-like, NHCH₂CH₂), 3.77 (3 H, s, CH₃O), 4.45 (2 H, d, J=6 Hz, ArCH₂NH), 4.72 (1 H, m, HCCH₃), 6.82 (2 H, d, J=9 Hz, ArH), 7.19 (2 H, d, J=9 Hz, ArH), 7.27 (1 H, br t-like, NH), 7.58 (1 H, t, J=6 Hz, NH), 8.33, 8.45 (each 1 H, br s, NH, NH⁺).
- 15
20

(実施例 12)

- 4-オクチルアミノ-2-(3', 4'-ジクロルベンジルアミノ)-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩 (1)、
2-アミノ-4-オクチルアミノ-1-(3', 4'-ジクロルベンジル)-
25 -1, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩 (2)

N¹-(3', 4'-ジクロルベンジル)-N⁵-オクチルービグアナイド。
塩酸塩 1.8 g (4.4 ミリモル) にメタノール 25 ml、アセトン 40 ml、濃塩酸 0.1 ml を加えて 24 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を
80% アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカ
5 ゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、クロロホルム・メタノール混
液 (95:5) 第 1 主溶出画分より無色樹脂状の固体 (1) 0.5 g、第 2 主
溶出画分より無色樹脂状の固体 (2) 0.7 g を得た。

(1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 1.2-1.6 (12H, m), 1.45 (6H, s, (CH₃)₂C), 3.24 (2H, br dt-like, NHCH₂), 4.46 (2H, d, J=6 Hz, ArCH₂NH), 7.11 (1H, d, J=8 Hz, ArH), 7.15 (1H, br t-like, NHCH₂), 7.35 (1H, d, J=8 Hz, ArH), 7.36 (1H, s, ArH), 7.71 (1H, br t-like, ArCH₂NH), 8.54, 8.58 (each 1H, br s, NH, NH⁺) .

¹H-¹H COSY により NHCH₂ (δ: 3.24) と NHCH₂ (δ: 7.15)、ArCH₂NH (δ: 4.46) と ArCH₂NH (δ: 7.71) シグナル間にカップリングが認められた。また、トリアジン環 NH と NH⁺ シグナル (δ: 8.54、8.58) は他のプロトンとのカップリングを認めなかった。

(2) ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 1.1-1.6 (12H, m), 1.47 (6H, s, (CH₃)₂C), 3.21 (2H, m, NHCH₂), 4.79 (2H, m, ArCH₂), 5.9-6.6 (2H, br, NH₂), 7.05-7.45 (3H, m, ArH), 7.30-7.45 (1H, overlap, NHCH₂), 9.03 (1H, m, NH⁺) .

$^1\text{H}-^1\text{H}$ COSYにより NHCH_2 (δ : 3.21)と NHCH_2 (δ : 7.30-7.45) シグナル間にカップリングが認められた。また、 NH_2 (δ : 5.9-6.6) および NH^+ (δ : 9.03) シグナルは他のプロトンとのカップリングを認めなかった。

5 (実施例13)

2-アミノ-1,6-ジヒドロ-6,6-ジメチル-4-ノニルアミノ-1-(2',3',4'-トリフルオロフェニル)-1,3,5-トリアジン・塩酸塩

N^1 -(2,3,4-トリフルオロアニリノ)- N^5 -ノニル-ビグアナイド
 10 ・2塩酸塩 1.3 g (3.0ミリモル) にメタノール 50 ml、アセトン 80 ml、濃塩酸 0.1 ml を加えて16時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール・酢酸混液 (9:0.5:0.5) で溶出] に付して精製し、80%エタノール水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して淡黄色樹脂状の
 15 固体 1.2 g を得た。

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH_3), 1.1-1.6 (14H, m), 1.44 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.32 (2H, br dt-like, NHCH_2), 7.12 (1H, m, ArH), 8.46 (1H, m, ArH).

20 (実施例14)

2-アミノ-1,6-ジヒドロ-6,6-ジメチル-4-デシルアミノ-1-(4'-メトキシフェニル)-1,3,5-トリアジン・塩酸塩

N^1 -(4-メトキシフェニル)- N^5 -デシル-ビグアナイド・2塩酸塩
 25 1.5 g (3.6ミリモル) にメタノール 50 ml、アセトン 40 ml、濃塩酸 0.2 ml を加えて20時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1) で溶

出] に付して精製し、残渣を 80% アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して淡黄色樹脂状の固体 0.92 g を得た。

。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH_3),
 5 1.1–1.7 (16H, m), 1.49 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.
 33 (2H, br dt-like, NHCH_2), 3.86 (3H, s, C
 H_3O), 4.4–5.5 (2H, br, NH_2), 7.02 (2H, d, $J=$
 9 Hz , ArH), 7.19 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$, ArH), 7.95 (
 1H, t, $J=6\text{ Hz}$, NHCH_2), 9.83 (1H, m, NH^+).

10 (実施例 15)

4-アミノ-3, 6-ジヒドロ-6-ドデシル-2-(4'-メトキシフェ
 ネチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩 (1)、

2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-ドデシル-1-(4'-メトキシ
 フェネチル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩 (2)

15 N^1 -(4-メトキシフェネチル)-ビグアナイド・塩酸塩 5.0 g (18
 .4 ミリモル) にエタノール 100 ml、1-トリデカナール 8.8 ml (3
 7.1 ミリモル)、濃塩酸 0.8 ml を加えて 22 時間還流後、減圧下で溶媒
 を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、クロ
 ロホルム・メタノール混液 (9:1.5) 第 1 主溶出画分を 70% アセトニト
 20 リル水溶液より再結晶して、融点 100~102°C の無色結晶 (1) 0.92
 g、第 2 主溶出画分を 70% アセトニトリル水溶液より再結晶して、融点 16
 5~170°C の無色結晶 (2) 1.1 g を得た。

(1) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$
 , CH_3), 1.2–1.5 (20H, m), 1.64 (2H, m, HCC
 25 H_2), 2.78 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$, Ar $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.50
 (2H, br dt-like, Ar $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.77 (3H, s

, CH_3O), 4.63 (1H, br t-like, HCCH_2), 6.82 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.12 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.46 (1H, t, $J=6\text{Hz}$, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 8.43, 8.77 (each 1H, m, NH, NH^+).

- 5 $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSYにより HCCH_2 ($\delta: 1.64$)と HCCH_2 ($\delta: 4.63$), $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ($\delta: 2.78$)と $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ($\delta: 3.50$), $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ($\delta: 3.50$)と $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ($\delta: 7.46$) シグナル間にカップリングが認められた。また、トリアジン環NHと NH^+ シグナル ($\delta: 8.43$, 8.77) は他のプロトンとのカップリングを認めなかった。

- (2) $^1\text{H}-\text{NMR}$ (CDCl_3) $\delta: 0.87$ (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.0–1.5 (20H, m), 1.60 (2H, m, HCCH_2), 2.91 (2H, m, ArCH_2CH_2), 3.10, 4.02 (each 1H, m, m, ArCH_2CH_2), 3.78 (3H, s, CH_3O), 4.20 (1H, m, HCCH_2), 6.84 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 6.8–7.4 (2H, br, NH_2), 7.20 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 8.05 (2H, m, NH_2), 8.54 (1H, br s, NH^+).

(実施例16)

- 20 4-アミノ-3, 6-ジヒドロ-6-ドデシル-2-(4'-メトキシベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩(1)、
2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-ドデシル-1-(4'-メトキシベンジル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩(2)

- N^1 -(4-メトキシベンジル)-ビグアナイド・塩酸塩 5.0g (19.4ミリモル) にエタノール 100ml、1-トリデカナール 9.2ml (38.7ミリモル)、濃塩酸 0.8ml を加えて24時間還流後、減圧下で溶媒を

留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、クロロホルム・メタノール混液（9：1.5）第1主溶出画分を70%アセトニトリル水溶液より再結晶して、融点162～164℃の無色結晶（1）3.0g、第2主溶出画分を70%アセトニトリル水溶液より再結晶して、融点182～184℃の無色結晶（2）1.3gを得た。

（1） $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.2–1.5 (20H, m), 1.68 (2H, m, HCCH_2), 3.77 (3H, s, CH_3O), 4.42 (2H, m, ArCH_2NH), 4.63 (1H, br t-like, HCCH_2), 4.9–5.2 (1H, br, NH), 6.83 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.18 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.72 (1H, t, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2NH), 8.45, 8.69 (each 1H, br s, NH, NH^+)

（2） $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.0–1.6 (20H, m), 1.66 (2H, m, HCCH_2), 3.78 (3H, s, CH_3O), 3.97, 4.91 (each 1H, m, m, ArCH_2), 4.33 (1H, m, HCCH_2), 6.82 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.13 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 6.4–8.9 (3H, br, $\text{NH}\times 3$), 8.28 (1H, m, NH).

（実施例17）

4-アミノ-6-オクチル-3,6-ジヒドロ-2-(4'-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-1,3,5-トリアジン・塩酸塩

N^1 -(4-トリフルオロメチルベンジル)-ビグアナイド・塩酸塩 5.0g (16.9ミリモル) にエタノール100ml、1-ノナール4.4ml (25.6ミリモル)、濃塩酸0.7mlを加えて26時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・

メタノール混液（９：１．５）で溶出] に付して精製し、残渣を８０％エタノール水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して無色樹脂状の固体２．３ｇを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.0–1.5 (12H, m), 1.70 (2H, m, HCCH_2), 4.57 (2H, d, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2NH), 4.73 (1H, t, $J=6\text{Hz}$, HCCH_2), 5.3–5.8 (1H, br, NH), 6.8–7.5 (1H, br, NH), 7.40 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.56 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 8.07 (1H, t, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2NH), 8.49, 8.59 (each 1H, br s, NH, NH^+).

(実施例 18)

４－アミノ－３，６－ジヒドロ－６－デシル－２－（４’－トリフルオロメチルベンジルアミノ）－１，３，５－トリアジン・塩酸塩（１）、

２，４－ジアミノ１，６－ジヒドロ－６－デシル－１－（４’－トリフルオロメチルベンジル）－１，３，５－トリアジン・塩酸塩（２）

N^1 －（４－トリフルオロメチルベンジル）－ビグアナイド・塩酸塩 5.0 g (16.9ミリモル) にエタノール 100 ml、１－ウンデカナール 5.3 ml (25.7ミリモル)、濃塩酸 0.7 ml を加えて 24 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、クロロホルム・メタノール混液（９：１．５）第 1 主溶出画分を 80％アセトニトリル水溶液より再結晶して融点 163～166℃の無色結晶（１）1.41 g、第 2 主溶出画分を 80％アセトニトリル水溶液より再結晶して融点 208～211℃の無色結晶（２）0.87 g を得た。

(1) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.0–1.5 (16H, m), 1.70 (2H, m, HCCH_2)

, 4.58 (2H, d, $J=6\text{ Hz}$, ArCH_2NH), 4.73 (1H, t, $J=6\text{ Hz}$, HCCH_2), 5.6–6.3 (1H, br, NH), 6.7–7.3 (1H, br, NH), 7.42 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$, ArH), 7.57 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$, ArH), 8.08 (1H, t, $J=6\text{ Hz}$, ArCH_2NH), 8.49, 8.50 (each 1H, br s, NH, NH^+).

(2) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH_3), 1.0–1.8 (18H, m), 4.31, 5.19 (each 1H, ABq, $J=17\text{ Hz}$, ArCH_2), 4.51 (1H, m, HCCH_2), 6.9–7.4 (2H, br, NH_2), 7.45 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$, ArH), 7.63 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$, ArH), 7.91 (2H, br s, NH_2), 9.04 (1H, br s, NH^+).

(実施例19)

4-アミノ-6-ウンデシル-3, 6-ジヒドロ-2-(4'-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N^1 -(4-トリフルオロメチルベンジル)-ビグアナイド・塩酸塩 5.0 g (16.9ミリモル) にエタノール100ml、1-ドデカナール5.6ml (25.4ミリモル)、濃塩酸0.7mlを加えて26時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1.5) で溶出] に付して精製し、アセトニトリル水溶液を加えて融点144~149℃の無色結晶2.4gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH_3), 1.1–1.5 (18H, m), 1.69 (2H, m, HCCH_2), 4.57 (2H, d, $J=6\text{ Hz}$, ArCH_2NH), 4.72 (1H, t, $J=6\text{ Hz}$, HCCH_2), 5.3–5.8 (1H, br, NH), 6.9–7.4 (1H, br, NH), 7.40 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$, ArH), 7.5

6 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$, ArH), 8.06 (1H, br t-like, ArCH₂NH), 8.47, 8.58 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

(実施例20)

5 2,4-ジアミノ-1,6-ジヒドロ-6-ヘプチル-1-(4'-tert-ブチルフェニル)-1,3,5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-tert-ブチルフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩 6.0 g (22.2ミリモル) にエタノール 100 ml、1-オクタナール 4.3 g (33.1ミリモル)、濃塩酸 0.9 ml を加えて 20 時間還流後、減圧下で溶媒を濃縮、冷却し、析出した無色結晶をろ別し、80%エタノール水溶液で再結晶して融点 239~241℃の無色結晶を 4.2 g 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.77 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH₃), 1.0-1.4 (10H, m), 1.24 (9H, s, (CH₃)₂C), 1.49 (2H, m, HCCH₂), 4.85 (1H, m, HCCH₂), 6.3-6.8 (1H, br, NH), 7.2-7.8 (2H, overlap, NH), 7.23 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$, ArH), 7.47 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$, ArH), 8.71 (1H, br s, NH⁺).

(実施例21)

20 6-オクチル-2,4-ジアミノ-1,6-ジヒドロ-1-(4'-tert-ブチルフェニル)-1,3,5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-tert-ブチルフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩 5.0 g (18.5ミリモル) にエタノール 100 ml、1-ノナナール 4.8 ml (27.9ミリモル)、濃塩酸 0.8 ml を加えて 15 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1.5) で溶出] に付して精製し、更に 70%アセトニトリル水溶液より再結晶して融点 231~234℃の無色結晶 16 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 (3H, t, $J=6\text{ Hz}$, CH_3), 1.1–1.5 (12H, m), 1.36 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.67 (2H, m, HCCH_2), 4.91 (1H, m, HCCH_2), 5.2–5.6 (1H, br, NH), 6.4–6.8 (1H, br, NH), 7.2–7.5 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$, ArH), 7.55 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$, ArH), 7.8–8.1 (1H, br, NH), 9.77 (1H, br s, NH^+).

(実施例 22)

2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-ノニル-1-(4'-tert-ブチルフェニル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N^1 -(4-tert-ブチルフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩 6.0 g (22.2ミリモル) にエタノール 100 ml、1-デカナール 5.2 g (33.3ミリモル)、濃塩酸 0.9 ml を加えて 7 時間還流後、減圧下で溶媒を濃縮、冷却し、析出した結晶をろ別し、80%エタノール水溶液で再結晶して融点 238~240°C の無色結晶を 3.1 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.78 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH_3), 1.0–1.4 (14H, m), 1.24 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.49 (2H, m, HCCH_2), 4.85 (1H, m, HCCH_2), 6.4–6.8 (1H, br, NH), 7.2–7.8 (2H, m, NH), 7.23 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$, ArH), 7.47 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$, ArH), 8.74 (1H, m, NH^+).

(実施例 23)

4-アミノ-3, 6-ジヒドロ-6-ノニル-2-(4'-tert-ブチルアニリノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

実施例 22 の化合物 2.0 g (4.9ミリモル) にエタノール 50 ml、水 50 ml を加え、5 N 水酸化ナトリウム溶液で pH 11~12 に調節後、2 時

間還流を行い、冷却後、析出した結晶をろ別し、メタノールより再結晶し、得られた無色結晶にメタノール50mlを加え、加熱溶解後、濃塩酸0.9mlを加え、減圧下で溶媒を留去し、70%アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して無色樹脂状の固体1.2gを得た

5。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.1–1.6 (14H, m), 1.29 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.74 (2H, m, HCCH_2), 4.78 (1H, br t-like, HCCH_2), 5.0–5.4 (1H, br, NH), 7.29 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.36 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 8.48 (1H, m, NH), 8.83 (1H, br s, NH), 9.52 (1H, m, NH^+).

(実施例24)

6-オクチル-2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-1-(2'-メトキシ-5'-tert-ブチルフェニル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩
15 N^1 -(2-メトキシ-5-tert-ブチルフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩6.0g (20.0ミリモル) にエタノール100ml、1-ノナノール3.7g (26.2ミリモル)、濃塩酸0.8mlを加えて20時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロ
20 ロホルム・メタノール混液(9:1.5)で溶出〕に付して精製し、80%エタノール水溶液に溶かし、減圧下で溶媒留去後、更にエタノール・エーテルより再結晶して融点217~219℃の淡黄色結晶2.3gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.77 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 0.9–1.5 (14H, m), 1.21 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3.75 (3H, s, CH_3O), 4.69, 4.89 (1H, m, m, HCCH_2), 6.2–6.6 (1H, br, NH), 7.00–7.60 (

25

2H, over lap, NH), 7.09 (1H, m, ArH), 7.30 (1H, m, ArH), 7.41 (1H, m, ArH), 8.58, 8.63 (1H, m, m, NH⁺).

(実施例 25)

- 5 4-アミノ-6-オクチル-3, 6-ジヒドロ-2-(2'-メトキシ-5'-tert-ブチルアニリノ)-1, 3, 5-トリアジン

実施例 24 の化合物 2.0 g (4.7 ミリモル) にエタノール 50 ml、水 50 ml を加え、5 N 水酸化ナトリウム溶液で pH 11~12 に調節後、2 時間還流を行い、冷却後、析出した結晶をろ別し、エタノール・エーテルより再
10 結晶して融点 129~132℃ の淡黄色の結晶 0.7 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.87 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 1.0-1.7 (14H, m), 1.28 (9H, s, (CH₃)₃C), 3.76 (3H, s, CH₃O), 4.77 (1H, br t-like, HCCH₂), 5.3-5.7 (1H, br, NH), 6.75 (1H, d, J=8 Hz, ArH), 6.96 (1H, d, d, J=3, 8 Hz, ArH), 7.26 (1H, br s, ArH), 7.2-7.4 (2H, m, NH×2), 8.12 (1H, m, NH).

(実施例 26)

- 20 6-オクチル-2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-1-(4'-トリフルオロメトキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩 5.0 g (16.8 ミリモル) にエタノール 100 ml、1-ノナナール 4.4 ml (25.6 ミリモル)、濃塩酸 0.7 ml を加えて 9 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を含水エタノールより再結晶して融点 216~220℃ の
25 無色結晶 0.7 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.84 (3H, t, J=7 Hz, CH

3), 1.0-1.4 (12H, m), 1.55 (2H, m, HCCH₂), 4.99 (1H, br t-like, HCCH₂), 6.7-7.0 (1H, br, NH), 7.3-7.7 (2H, overlap, NH), 7.51 (2H, d, J=9Hz, ArH), 7.55 (2H, d, J=9Hz, ArH), 7.7-7.9 (1H, br, NH), 8.91 (1H, br s, NH⁺).

(実施例27)

4-アミノ-6-オクチル-3,6-ジヒドロ-2-(4'-トリフルオロメトキシアニリノ)-1,3,5-トリアジン・塩酸塩

10 実施例26の化合物(含水エタノール再結晶母液の溶媒を留去)6.4gにエタノール80ml、水50mlを加え、5N水酸化ナトリウム溶液でpH11~12に調節後、2時間還流を行い、減圧下で溶媒を留去し、残渣をクロロホルムで抽出後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をメタノール50mlに溶かし、濃塩酸2.5mlを加えて減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム

15 クロマトグラフィー[クロロホルム・メタノール混液(8:2)で溶出]に付して精製し、70%アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を減圧下で十分に乾燥し、無色固体2.0gを得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0.90 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.2-1.6 (12H, m), 1.73 (2H, m, HCCH₂), 4.83 (1H, m, HCCH₂), 7.27 (2H, d, J=9Hz, ArH), 7.56 (2H, d, J=9Hz, ArH).

20

(実施例28)

2,4-ジアミノ-1,6-ジヒドロ-6-ノニル-1-(4'-トリフルオロメトキシフェニル)-1,3,5-トリアジン・塩酸塩

25 N¹-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩5.0g(16.8ミリモル)にエタノール100ml、1-デカナール4.7m

1 (25.1ミリモル)、濃塩酸0.7mlを加えて16時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム・メタノール混液(8:1.5)で溶出〕に付して精製し、80%エタノールより再結晶して融点213~215℃の無色結晶1.1gを得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.0-1.8 (16H, m), 4.93 (1H, m, HCCH_2), 5.8-6.4 (1H, br, NH), 6.89 (1H, m, NH), 7.41 (4H, m, ArH), 7.79 (2H, m, NH_2), 9.73 (1H, m, NH^+).

10 (実施例29)

4-アミノ-3,6-ジヒドロ-6-ノニル-2-(4'-トリフルオロメトキシアニリノ)-1,3,5-トリアジン・塩酸塩

- 15 実施例28の化合物(80%エタノール再結晶母液の溶媒を留去)2.8gにエタノール50ml、水50mlを加え、5N水酸化ナトリウム溶液でpH11~12に調節後、2時間還流を行い、冷却後、析出した結晶をろ別して無色結晶2.4gを得た。次に、この結晶をメタノール50mlに溶かし、濃塩酸1mlを加えた後、減圧下で溶媒を留去し、70%アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して無色固体16gを得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-D}_2\text{O}$) δ : 0.85 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.1-1.6 (14H, m), 1.76 (2H, m, HCCH_2), 4.82 (1H, t, $J=6\text{Hz}$, HCCH_2), 7.13 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.52 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH).

(実施例30)

- 25 2,4-ジアミノ-1,6-ジヒドロ-1-(2',3',4'-トリフルオロフェニル)-6-ノニル-1,3,5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩 5.
 0 g (18.7ミリモル) にエタノール100ml、1-デカナール5.3m
 1 (28.1ミリモル)、濃塩酸0.8mlを加えて4時間還流後、減圧下で
 溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・
 5 メタノール混液 (9:2) で溶出] に付して精製し、更に80%アセトニトリ
 ル水溶液より再結晶して融点210~212℃の無色結晶4.7gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=7Hz, CH₃),
 1.0-1.8 (16H, m), 4.88 (1H, br t-like, HC
 CH₂), 6.7-7.5 (2H, br, NH₂), 7.19 (2H, m, Ar
 10 H), 7.5-7.9 (2H, br, NH₂), 9.63 (1H, br s,
 NH⁺).

(実施例31)

2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-1-(2', 3', 4'-トリフル
 オロフェニル)-6-デシル-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

15 N¹-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩 5.
 0 g (18.7ミリモル) にエタノール100ml、1-ウンデカナール4.
 8 g (28.2ミリモル)、濃塩酸0.8mlを加えて24時間還流後、減圧
 下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホル
 ム・メタノール混液 (9:1.5) で溶出] に付して精製し、更に80%アセ
 20 トニトリル水溶液より再結晶して融点210~213℃の無色結晶3.2gを
 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.85 (3H, t, J=7Hz, CH₃
), 1.1-1.5 (16H, m), 1.55 (2H, m, HCCH₂), 4
 .98 (1H, m, HCCH₂), 6.9-7.1 (1H, br, NH), 7
 25 .4-7.8 (2H, br, NH×2), 7.51 (2H, m, ArH), 7
 .8-8.1 (1H, br, NH), 8.99 (1H, br s, NH⁺).

(実施例 3 2)

4-アミノ-3, 6-ジヒドロ-6-デシル-2-(2', 3', 4'-トリフルオロアニリノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

実施例 3 1 の化合物 2. 8 g (6. 6 ミリモル) にエタノール 50 ml、水
5 50 ml を加え、5 N 水酸化ナトリウム溶液で pH 11~12 に調節後、2 時
間還流を行い、冷却後、析出した結晶をろ別し、更に 70% アセトニトリル水
溶液より再結晶して、融点 145~148℃ の無色結晶 1. 3 g を得た。次に
、その 0. 8 g (2. 1 ミリモル) にメタノール 30 ml を加え、加熱溶解後
、濃塩酸 0. 4 ml を加え、減圧下で溶媒を留去し、80% エタノール水溶液
10 より再結晶して融点 60~65℃ の無色結晶を 0. 4 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0. 87 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH_3)
、 1. 0-1. 6 (16H, m), 1. 80 (2H, m, HCCH_2), 4.
90 (1H, m, HCCH_2), 5. 6-6. 0 (1H, br, NH), 6.
96, 7. 42 (each 1H, m, ArH), 7. 5-7. 8 (1H, br,
15 r, NH), 8. 9-9. 7 (3H, br, NH, NH^+).

(実施例 3 3)

2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-デシル-1-(2', 4'-ジ
フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N^1 -(2, 4-ジフルオロフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩 5. 0 g (
20 20. 0 ミリモル) にエタノール 100 ml、1-ウンデカナール 5. 1 g (
29. 9 ミリモル)、濃塩酸 0. 8 ml を加えて 8 時間還流後、減圧下で溶媒
を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタ
ノール混液 (9:1. 5) で溶出] に付して精製し、更に 80% エタノール水
溶液より再結晶して融点 207~209℃ の無色結晶 1. 7 g を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0. 89 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH_3),
1. 2-1. 5 (16H, m), 1. 71 (2H, m, HCCH_2), 4. 9

2 (1H, m, $\underline{\text{H}}\text{CCH}_2$), 7.10–7.32 (2H, m, ArH), 7.48–7.62 (1H, m, ArH).

(実施例34)

4-アミノ-3,6-ジヒドロ-6-デシル-2-(2',4'-ジフルオ
5 ロアニリノ)-1,3,5-トリアジン

実施例33の化合物(80%エタノール再結晶母液の溶媒を留去)4.0g
(10.0ミリモル)にエタノール50ml、水50mlを加え、5N水酸化
ナトリウム溶液でpH11~12に調節後、2時間還流を行い、冷却後、析出
した結晶をろ別し、更に80%エタノール水溶液より再結晶して、融点151
10 ~152℃の無色結晶2.5gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3),
1.1–1.5 (16H, m), 1.63 (2H, m, HCCH_2), 4.7
8 (1H, t, $J=6\text{Hz}$, $\underline{\text{H}}\text{CCH}_2$), 6.7–6.9 (2H, m, Ar
H), 8.0–8.2 (1H, m, ArH).

15 (実施例35)

6-ウンデシル-2,4-ジアミノ-1,6-ジヒドロ-1-(2',4'-
-ジフルオロフェニル)-1,3,5-トリアジン・塩酸塩

N^1 -(2,4-ジフルオロフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩5.0g (
20.0ミリモル)にエタノール100ml、1-ドデカナール6.6ml (
20 29.9ミリモル)、濃塩酸0.9mlを加えて20時間還流後、減圧下で溶
媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メ
タノール混液(9:1.5)で溶出]に付して精製し、更に70%アセトニト
リル水溶液より再結晶して融点206~208℃の無色結晶3.9gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3),
25 1.0–1.4 (18H, m), 1.61 (2H, m, HCCH_2), 4.8
5 (1H, m, $\underline{\text{H}}\text{CCH}_2$), 6.1–6.7 (1H, br, NH), 6.8

−7.3 (1H, overlap, NH), 7.0−7.2 (2H, m, ArH), 7.3−7.5 (1H, m, ArH), 7.80 (2H, m, NH₂), 9.63 (1H, br s, NH⁺).

(実施例36)

5 4-アミノ-3,6-ジヒドロ-6-ウンデシル-2-(2',4'-ジフルオロアニリノ)-1,3,5-トリアジン・塩酸塩

実施例35の化合物3.0g(7.2ミリモル)にエタノール60ml、水60mlを加え、5N水酸化ナトリウム溶液でpH11~12に調節後、2時間還流を行い、冷却後、析出した結晶をろ別し、更に80%エタノール水溶液より再結晶して無色結晶2.3gを得た。次に、その0.8g(2.1ミリモル)にメタノール30mlを加え、加熱溶解後、濃塩酸0.4mlを加え、減圧下で溶媒を留去し、80%エタノール水溶液より再結晶して融点144~146℃の無色結晶を0.7g得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.0−1.6 (18H, m), 1.78 (2H, m, HCCH₂), 4.85 (1H, m, HCCH₂), 5.4−5.8 (1H, br, NH); 6.7−6.9 (2H, m, ArH), 7.3−7.7 (1H, overlap, NH), 7.5−7.7 (1H, m, ArH), 9.03, 9.16, 9.36 (each 1H, m, NH, NH⁺).

20 (実施例37)

4-オクチルアミノ-3,6-ジヒドロ-6,6-ジメチル-2-(4'-メチルベンジルアミノ)-1,3,5-トリアジン

N¹-(4-メチルベンジル)-N⁵-オクチル-ビグアナイド・2塩酸塩3.0g(7.7ミリモル)にメタノール40ml、アセトン80ml、ピペリジン16ml(16.2ミリモル)を加えて23時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム・メタノ

ール・酢酸混液（9：0.5：0.5）で溶出]に付して精製し、得られた無色樹脂状の固体にエタノール50ml、水50mlを加え、5N水酸化ナトリウム溶液でpH11～12に調節後、1時間還流を行い、減圧下で溶媒を留去し、残渣を水洗し、減圧下で十分に乾燥し、無色固体1.3gを得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.1–1.6 (12H, m), 1.33 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.31 (3H, s, ArCH_3), 3.16 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, NHCH_2), 4.36 (2H, br s, ArCH_2), 7.09 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.18 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH).

10 (実施例38)

3,6-ジヒドロ-6,6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-(4'-メトキシベンジルアミノ)-1,3,5-トリアジン・酢酸塩(1)、

3,6-ジヒドロ-6,6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-(4'-メトキシベンジルアミノ)-1,3,5-トリアジン・メタンスルホン酸塩(2

15)

N^1 -(4-メトキシベンジル)- N^5 -デシルビグアナイド・2塩酸塩40g (92.1ミリモル)のメタノール400ml溶液に5N水酸化ナトリウム水溶液55mlを加え、60℃で30分攪拌後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をクロロホルムで抽出し、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣にアセトン450ml、メタノール150ml、ピペリジン6.4ml (46.6ミリモル)を加えて15時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を水で攪拌洗浄した後、酢酸エチルに溶かし、水洗後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で乾燥して無色固体(1)37gを得た。次に、その2.3g (5.9ミリモル)をメタノール100mlに溶かし、メタンスルホン酸169g (19.7ミリモル)を加えた後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を70%アセトニトリル水溶液に溶かし、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

20

25

フイー [クロロホルム・メタノール混液 (9 : 1. 5) で溶出] に付して精製し、エーテルを加えて結晶化させて融点 56 ~ 58℃ の無色結晶 (2) を 1. 9 g 得た。

(2) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0. 87 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH_3) ; 1. 0–1. 6 (16H, m) , 1. 39 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$) , 2. 75 (3H, s, CH_3SO_3^-) , 3. 28 (2H, br dt-like, NHCH_2) , 3. 78 (3H, s, CH_3O) , 4. 43 (2H, d, $J=6\text{ Hz}$, ArCH_2) , 6. 82 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$, ArH) , 7. 1–7. 3 (1H, overlap, NH) , 7. 20 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$, ArH) , 7. 53 (1H, t, $J=6\text{ Hz}$, NHCH_2) , 7. 92, 8. 01 (1H, br s, NH, NH^+) .

(実施例 39)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-(4'-メトキシベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・マロン酸塩

15 実施例 38 の化合物 (1) 3. 0 g (7. 5 ミリモル) を 70% アセトニトリル水溶液 30 ml に溶かし、マロン酸 0. 85 g (8. 17 ミリモル) を加えて加熱溶解後、冷却し、融点 109 ~ 112℃ の無色結晶を 3. 0 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0. 87 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH_3) , 1. 0–1. 6 (16H, m) , 1. 44 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$) , 3. 15 (2H, s, $\text{HOOCCH}_2\text{COO}^-$) , 3. 33 (2H, br dt-like, NHCH_2) , 3. 79 (3H, s, CH_3O) , 4. 48 (2H, d, $J=6\text{ Hz}$, ArCH_2) , 6. 85 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$, ArH) , 7. 23 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$, ArH) , 7. 72, 8. 12 (each 1H, br t-like, NH) , 8. 38, 8. 47 (each 1H, br s, NH, NH^+) .

(実施例 40)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-(4'-メ
トキシベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・シュウ酸塩

実施例38の化合物(1) 6.5 g (16.2ミリモル)を30%アセトニ
トリル水溶液50mlに溶かし、シュウ酸二水和物3.0 g (23.8ミリモ
5 ル)を加えて加熱溶解後、冷却し、得られた結晶を50%アセトニトリル水溶
液で再結晶して、融点101~103℃の無色結晶を2.9 g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3),
1.0-1.6 (16H, m), 1.45 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.
31 (2H, br dt-like, NHCH_2), 3.78 (3H, s, C
10 H_3O), 4.46 (2H, d, $J=5\text{Hz}$, ArCH_2), 6.4-6.8 (
1H, br, NH), 6.83 (2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.22
(2H, d, $J=9\text{Hz}$, ArH), 7.64, 7.92, 8.49, 8.5
9 (each 1H, m, COOH , $\text{NH}\times 2$, NH^+).

(実施例41)

15 3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-ベンジルア
ミノ-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩(1)、

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-ベンジルア
ミノ-1, 3, 5-トリアジン・マロン酸塩(2)

N^1 -ベンジル- N^5 -デシル-ビグアナイド・2塩酸塩8.5 g (21.0
20 ミリモル)にメタノール140ml、アセトン100ml、濃塩酸0.6ml
を加えて24時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール150m
lに溶かし、水100ml、5N水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え、1
.5時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出液
を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して無色固体(1) 8
25 gを得た。次に、その3.6 g (9.6ミリモル)を70%アセトニトリル水
溶液30mlに溶かし、マロン酸16 g (15.4ミリモル)を加えて加熱溶

解後、冷却し、得られた結晶を70%アセトニトリル水溶液で再結晶して、融点78~81℃の無色結晶(2)を3.9g得た。

(2) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.0-1.6 (16H, m), 1.45 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$),
 5 , 3.22 (2H, s, $\text{HOOCCH}_2\text{COO}^-$), 3.27 (2H, br dt-like, NHCH_2), 4.55 (2H, d, $J=5\text{Hz}$, ArCH_2),
 7.2-7.4 (5H, m, ArH), 7.50, 7.98, 8.29, 8.43 (each 1H, m).

(実施例42)

10 3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-ベンジルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・シュウ酸塩

実施例41の化合物(1) 3.6g (9.6ミリモル)を70%アセトニトリル水溶液30mlに溶かし、シュウ酸二水和物2.0g (15.9ミリモル)を加えて加熱溶解後、冷却し、得られた結晶を70%アセトニトリル水溶液
 15 で再結晶して、融点95~98℃の無色結晶を4.0g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3),
 1.0-1.6 (16H, m), 1.46 (6H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.27 (2H, br dt-like, NHCH_2), 4.53 (2H, d, $J=5\text{Hz}$, ArCH_2), 7.2-7.3 (5H, m, ArH), 7.2-7.
 20 .7 (2H, br), 7.99 (1H, m), 8.52 (2H, m).

(実施例43)

4-アミノ-6-ウンデシル-3, 6-ジヒドロ-2-ベンジルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩(1)、
 6-ウンデシル-2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-1-ベンジル-1
 25 , 3, 5-トリアジン・塩酸塩(2)

N^1 -ベンジル-ビグアナイド・塩酸塩8.0g (35.1ミリモル)にエ

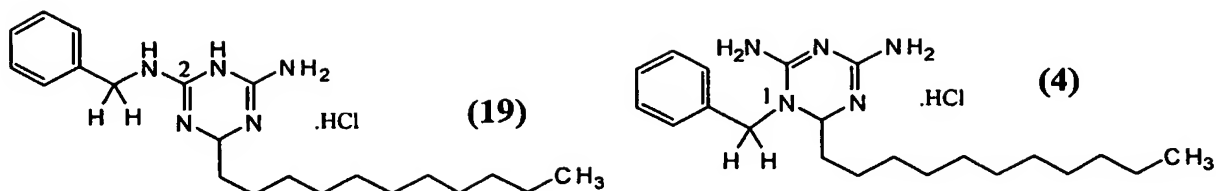
タノール160ml、1-ドデカノール13.0g(70.5ミリモル)、濃塩酸1.5mlを加えて16時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、クロロホルム・メタノール混液(9:1.5)第1主溶出面分を80%エタノール水溶液より再結晶して、融点152~155℃の無色結晶(1)3.1gを、第2主溶出面分を80%エタノール水溶液より再結晶して、融点153~156℃の無色結晶(2)0.9gを得た。

(1) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.0-1.5 (18H, m), 1.68 (2H, m, HCCH_2), 4.50 (2H, d, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2NH), 4.67 (1H, t, $J=5\text{Hz}$, HCCH_2), 7.2-7.4 (6H, m, ArH , NH), 7.77 (1H, br t-like, ArCH_2NH), 8.31, 8.63 (each 1H, m, NH , NH^+).

$^1\text{H-NMR}$ スペクトルは下記構造(19)を指示している。特にベンジル位メチレンプロトン(δ : 4.50)と NH (δ : 7.77)シグナル間にカップリングが認められることによりベンジル位は2位の NH に結合していることが確認された。

(2) $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.90 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.1-1.5 (18H, m), 1.69 (2H, m, HCCH_2), 4.45, 4.87 (each 1H, ABq, $J=16\text{Hz}$, ArCH_2NH), 4.62 (1H, dd, $J=4, 7\text{Hz}$, HCCH_2), 7.3-7.5 (5H, m, ArH).

$^1\text{H-NMR}$ スペクトルは下記構造式(4)の化合物であることを指示している。特にベンジル位メチレンプロトンのAB型シグナル(δ : 4.45, 4.87)が認められることによりベンジル位はかなり固定化された1位に結合していることが確認された。



(実施例 4 4)

4-アミノ-3, 6-ジヒドロ-6-ドデシル-2-ベンジルアミノ-1,
5 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-ベンジル-ビグアナイド・塩酸塩 5.0 g (22.0 ミリモル) にエ
タノール 150 ml、1-トリデカナール 6.5 g (32.8 ミリモル)、濃
塩酸 0.9 ml を加えて 17 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタ
ノール 100 ml に溶かし、水 50 ml、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 10 m
10 1 を加え、2 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し
、抽出液を水洗後、濃塩酸 5 ml を加えた後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を
シリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9 :
1.5) で溶出] に付して精製し、更に 80% エタノール水溶液より再結晶し
て融点 168~170℃ の無色結晶 1.2 g を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J=7 Hz, CH₃
) , 1.0-1.5 (20H, m) , 1.69 (2H, m, HCCH₂) , 4
.53 (2H, d, J=6 Hz, ArCH₂) , 4.72 (1H, t, J=6
Hz, HCCH₂) , 7.2-7.4 (6H, m, ArH, NH) , 7.78
(1H, br t-like, NH) , 8.30, 8.55 (1H, br s
20 , NH, NH⁺) .

(実施例 4 5)

6-ウンデシル-1-(4'-クロルフェニル)-2, 4-ジアミノ-1,
6-ジヒドロ-6-メチル-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-フェニルービグアナイド・塩酸塩 12.0 g (48.4ミリモル) に
エタノール 200 ml、2-トリデカノン 10.1 g (50.9ミリモル)、
濃塩酸 2.0 ml を加えて 40 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を 2
回シリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (8
5 : 1.5) 次いでクロロホルム・メタノール・酢酸混液 (8 : 0.5 : 0.5
→ 8 : 1 : 1) で溶出] に付して精製し、80%エタノール水溶液に溶解後、
減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して淡黄色樹脂状の固体 6.6 g
を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J=7 Hz, CH₃
10), 1.0-1.6 (18H, m), 1.51 (3H, s, H₃CCCH₂),
1.72 (2H, m, H₃CCCH₂), 5.0-5.4 (1H, br, NH)
, 7.1-7.3 (1H, overlap, NH), 7.24 (2H, d,
J=9 Hz, ArH), 7.45 (2H, d, J=9 Hz, ArH), 8.5
8, 9.04, 9.58 (each 1H, br s, NH×2, NH⁺).

15 (実施例 46)

4-アミノ-6-ウンデシル-3, 6-ジヒドロ-6-メチル-2-ベンジ
ルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-ベンジルービグアナイド・塩酸塩 8.0 g (35.1ミリモル) にエ
タノール 180 ml、2-トリデカノン 13.0 g (65.5ミリモル)、濃
20 塩酸 1.5 ml を加えて 24 時間還流し、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタ
ノールより再結晶して回収の N¹-ベンジルービグアナイド・塩酸塩を取り除
いた後、再結晶母液の溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー [クロロホルム・メタノール・酢酸混液 (8 : 1.2 : 1) で溶
出] に付して精製して樹脂状の固体 3.3 g を得た。次に樹脂状の固体をエタ
25 ノール 50 ml に溶かし、水 50 ml、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 2.5 m
l を加え、2 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し

、抽出液を水洗後、濃塩酸 2 ml を加えた後、減圧下で溶媒を留去し、70% アセトニトリル水溶液より再結晶して融点 104~105℃の白黄色結晶 2.6 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH_3), 1.1–1.5 (18H, m), 1.40 (3H, s, CH_3CCH_2), 1.64 (2H, m, CH_3CCH_2), 4.50 (2H, d, $J=6\text{ Hz}$, ArCH_2NH), 7.2–7.4 (6H, m, ArH , NH), 7.61 (1H, br t-like, ArCH_2NH), 8.60, 8.70 (1H, br s, NH , NH^+).

10 (実施例 47)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-ノニルアミノ-2-ベンジルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・炭酸塩

N^1 -ベンジル- N^5 -ノニル-ビグアナイド・2 塩酸塩 7.2 g (18.4 ミリモル) にメタノール 140 ml、アセトン 100 ml、濃塩酸 0.5 ml を加えて 16 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール 100 ml に溶かし、水 80 ml、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 8 ml を加え、1.5 時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗後、炭酸ガスを吹き込み、析出した結晶をろ別して無色結晶を 4.7 g 得た。この結晶を 70% アセトニトリル水溶液より再結晶すると融点 85~88℃の無色結晶が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.89 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH_3), 1.2–1.6 (14H, m), 1.42 (3H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.24 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$, NHCH_2), 4.49 (2H, s, ArCH_2), 7.2–7.4 (5H, m, ArH).

25 (実施例 48)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-ノニルアミノ-2-ベンジルア

ミノー 1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

N^1 -ベンジル- N^5 -ノニル-ビグアナイド・2塩酸塩 18.2 g (46.6 ミリモル) にメタノール 300 ml、アセトン 250 ml、濃塩酸 1.2 ml を加えて 22 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール 300 ml に溶かし、水 200 ml、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 18 ml を加え、1.5 時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、無色結晶を 18.9 g 得た。

無色結晶 3.0 g をエタノール/エーテルより再結晶して、融点 99~102 °C の無色結晶を 1.9 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH_3), 1.0-1.4 (12H, m), 1.31 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.44 (2H, m, NHCH_2CH_2), 1.92 (3H, s, CH_3COOH), 3.22 (2H, br dt-like, NHCH_2CH_2), 4.48 (2H, d, $J=5\text{ Hz}$, ArCH_2), 7.2-7.3 (5H, m, ArH), 8.16, 8.68 (each 1H, br t-like, NH), 9.09, 9.25 (each 1H, br s, NH, NH^+).

(実施例 49)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-ノニルアミノ-2-ベンジルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・臭化水素酸塩

実施例 48 の無色結晶 5.1 g (13.6 ミリモル) を 30% アセトニトリル水溶液 20 ml に溶かし、47% 臭化水素酸 5 ml を加え、冷却後、析出した結晶をろ別し、70% アセトニトリル水溶液で再結晶して、融点 91~93 °C の無色結晶を 5.0 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH_3), 1.0-1.6 (14H, m), 1.43 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.26 (2H, br dt-like, NHCH_2), 4.52 (2H, d,

$J = 6 \text{ Hz}$, ArCH_2), 6.87 (1H, br t-like, NH), 7.1–7.4 (6H, m, ArH, NH), 8.16, 8.31 (each 1H, br s, NH, NH^+).

(実施例 50)

- 5 3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-ベンジルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

N^1 -ベンジル- N^5 -デシル-ビグアナイド・2塩酸塩 6.8 g (16.9 ミリモル) にメタノール 110 ml、アセトン 80 ml、濃塩酸 0.5 ml を加えて 22 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール 100 ml
10 に溶かし、水 80 ml、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 7 ml を加え、1.5 時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール/エーテルで再結晶して、融点 106~108 °C の無色結晶を 2.9 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, CH_3),
15 1.0–1.6 (16H, m), 1.31 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.92 (3H, s, CH_3COOH), 3.23 (2H, m, NHCH_2), 4.47 (2H, m, ArCH_2), 7.1–7.4 (5H, m, ArH), 8.18, 8.69, 9.10, 9.25 (each 1H, m, $\text{NH} \times 3$, NH^+).

- 20 (実施例 51)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-ウンデシルアミノ-2-ベンジルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・シュウ酸塩

N^1 -ベンジル- N^5 -ノニル-ビグアナイド・2塩酸塩 8.0 g (19.1 ミリモル) にメタノール 140 ml、アセトン 100 ml、濃塩酸 0.5 ml
25 を加えて 20 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール 100 ml に溶かし、水 60 ml、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 8.4 ml を加え、1

5 時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を70%アセトニトリル水溶液50mlに溶かし、シ
ュウ酸二水和物4.8g(38.2ミリモル)を加えて加熱溶解後、冷却し、
得られた結晶を70%アセトニトリル水溶液で再結晶して、融点105~10

5 7℃の無色結晶を8.1g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3),
1.0-1.6 (18H, m), 1.40 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.
29 (2H, br dt-like, NHCH_2), 4.54 (2H, d, J
=5Hz, ArCH_2), 7.0-7.4 (6H, m, ArH , NH), 7.
86 (1H, br t-like), 8.41, 8.56 (each 1H,
br s).

(実施例52)

3,6-ジヒドロ-6,6-ジメチル-4-オクチルアミノ-2-ベンジル
アミノ-1,3,5-トリアジン・酢酸塩

15 N^1 -ベンジル- N^5 -オクチル-ビグアナイド・2塩酸塩5.0g(13.
3ミリモル)にメタノール100ml、アセトン100ml、濃塩酸0.4m
lを加えて22時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール100
mlに溶かし、水80ml、5N水酸化ナトリウム水溶液5.8mlを加え、
1.5時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗後、減
20 圧下で溶媒を留去し、得られた結晶5.8gの2.8gをエーテルで再結晶し
て、融点88~91℃の無色結晶を1.1g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3),
1.1-1.4 (10H, m), 1.31 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.
45 (2H, m, NHCH_2CH_2), 1.92 (3H, s, CH_3COOH)
25 , 3.22 (2H, m, NHCH_2CH_2), 4.47 (2H, m, ArCH_2
) , 7.1-7.3 (5H, m, ArH), 8.13, 8.64 (each

1H, m, NH), 9.07, 9.23 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

(実施例 5 3)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジエチル-4-ヘプチルアミノ-2-ベンジル
5 アミノ-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-ベンジル-N⁵-ヘプチル-ビグアナイド・2塩酸塩 6.0 g (15.6
6ミリモル) にメタノール 100 ml、3-ペンタノン 150 ml、濃塩酸 0.5 ml
を加えて 24 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール
100 ml に溶かし、水 80 ml、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 5 ml を加え
10 、1.5 時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、6
N 塩酸酸性後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1) で溶出] に付して精製し、
淡黄色の樹脂状の固体 4.7 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86 (3H, t, J=7 Hz, CH₃),
15 0.91 (6H, t, J=7 Hz, CH₂CH₃×2), 1.1-1.6 (10
H, m), 1.63 (4H, q, J=7 Hz, CH₂CH₃×2), 3.24 (2H, br dt-like, NHCH₂), 4.51 (2H, d, J=6 Hz,
ArCH₂), 7.21 (1H, br t-like, NH), 7.1-
7.4 (5H, m, ArH), 7.60 (1H, br t-like, NH)
20 , 8.21, 8.38 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

(実施例 5 4)

3, 6-ジヒドロ-6-スピロシクロペンタン-4-ヘプチルアミノ-2-
ベンジルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

N¹-ベンジル-N⁵-ヘプチル-ビグアナイド・2塩酸塩 8.0 g (22.
25 1ミリモル) にシクロペンタノン 15.0 g (0.178 モル)、メタノール
80 ml、濃塩酸 0.9 ml を加えて 48 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し

、残渣をメタノール100mlに溶かし、水20ml、5N水酸化ナトリウム水溶液14mlを加え、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣の1/2量を取り、エタノール/エーテルより再結晶を2回繰り返して融点100~102℃の無色結晶を2.8g得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.1-1.5 (10H, m), 1.5-1.9 (8H, m), 1.91 (3H, s, CH_3COOH), 3.18 (2H, br dt-like, $\text{NHC}\underline{\text{H}}_2$), 4.45 (2H, d, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2), 7.1-7.3 (5H, m, ArH), 8.41, 8.90 (each 1H, br t-like, NH), 9.11, 9.22 (each 1H, br s, NH, NH^+) .

(実施例55)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-フェネチルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・マロン酸塩

- 15 N^1 -フェネチル- N^5 -デシル-ビグアナイド・2塩酸塩12.0g (28.7ミリモル) にメタノール200ml、アセトン150ml、濃塩酸0.7mlを加えて17時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール150mlに溶かし、水120ml、5N水酸化ナトリウム水溶液12.6mlを加え、1.5時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出、抽出液を水洗後、
20 減圧下で溶媒を留去して12.5gの固体を得た。次に、その5.9gを70%アセトニトリル水溶液50mlに溶かし、マロン酸163g (15.7ミリモル) を加えて加熱溶解後、冷却し、得られた結晶を70%アセトニトリル水溶液で再結晶して、融点105~106℃の無色結晶を1.7g得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=6\text{Hz}$, CH_3),
25 1.1-1.7 (16H, m), 1.44 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 2.88 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.18 (2H, s,

HOOCCH₂COO⁻), 3.35 (2H, br dt-like, NHCH₂), 3.59 (2H, br dt-like, ArCH₂CH₂NH), 7.1-7.3 (5H, m, ArH), 7.65, 7.75 (each 1H, m), 8.37 (2H, m).

5 (実施例56)

3,6-ジヒドロ-6,6-ジメチル-4-ノニルアミノ-2-フェネチルアミノ-1,3,5-トリアジン・酢酸塩

10 N¹-フェネチル-N⁵-ノニル-ビグアナイド・2塩酸塩 31.0g (76.7ミリモル) にメタノール 350ml、アセトン 350ml、濃塩酸 1.9ml を加えて 16時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール 350ml に溶かし、水 250ml、5N水酸化ナトリウム水溶液 31ml を加え、1.5時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエーテルで再結晶して、融点 72~76℃の無色結晶を 16.3g 得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.1-1.4 (12H, m), 1.34 (6H, s, (CH₃)₂C), 1.54 (2H, m, NHCH₂CH₂), 1.93 (3H, s, CH₃COO⁻), 2.84 (2H, t, J=6Hz, ArCH₂CH₂NH), 3.31 (2H, br dt-like, NHCH₂CH₂), 3.53 (2H, br dt-like, ArCH₂CH₂NH), 7.1-7.3 (5H, m, ArH), 8.15, 8.29 (each 1H, m, NH), 9.12, 9.23 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

(実施例57)

25 4-オクチルアミノ-3,6-ジヒドロ-6,6-ジメチル-2-フェネチルアミノ-1,3,5-トリアジン・酢酸塩

N¹-フェネチル-N⁵-オクチル-ビグアナイド・2塩酸塩 13.1g (33

6ミリモル) にメタノール150ml、アセトン150ml、濃塩酸0.8
mlを加えて24時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール15
0mlに溶かし、水100ml、5N水酸化ナトリウム水溶液13mlを加え
、1.5時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出、抽出液を水洗後、減
5 圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール/エーテルで2回繰り返し再結晶して
、融点86~88℃の無色結晶を4.8g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3),
1.1-1.5 (10H, m), 1.34 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.
54 (2H, m, NHCH_2CH_2), 1.94 (3H, s, CH_3COO^-),
10 2.84 (2H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.31 (2H,
br dt-like, NHCH_2CH_2), 3.53 (2H, br dt-l
ike, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 7.1-7.3 (5H, m, ArH), 8.
15, 8.30 (each 1H, m, NH), 9.11, 9.22 (eac
h 1H, br s, NH, NH^+).

15 (実施例58)

4-オクチルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-(4'-
メチルベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

N^1 -4-メチルベンジル- N^5 -オクチル-ビグアナイド・2塩酸塩18.0
g (46.1ミリモル) にメタノール300ml、アセトン180ml、濃塩
20 酸1.2mlを加えて24時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノ
ール200mlに溶かし、水140ml、5N水酸化ナトリウム水溶液18.
5mlを加え、1.5時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出、抽出液
を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエーテルに溶かし、冷却後、析出し
た結晶をろ別し、エタノール/エーテルで再結晶して、融点101~102℃
25 の無色結晶を10.1g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1

1-1.4 (10H, m), 1.30 (6H, s, (CH₃)₂C), 1.46 (2H, m, NHCH₂CH₂), 1.91 (3H, s, CH₃COO⁻), 2.30 (3H, s, ArCH₃), 3.25 (2H, br dt-like, NHCH₂CH₂), 4.43 (2H, d, J=5Hz, ArCH₂), 7.07 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.15 (2H, d, J=8Hz, ArH), 8.18, 8.60 (each 1H, m, NH), 9.12, 9.22 (each 1H, m, NH, NH⁺).

(実施例59)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-ヘプチルアミノ-2-(4'-メチルベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩
 N¹-4-メチルベンジル-N⁵-ヘプチル-ビグアナイド・2塩酸塩 10.0 g (26.6ミリモル) にメタノール 140ml、アセトン 60ml、濃塩酸 0.7ml を加えて 24 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール 100ml に溶かし、水 60ml、5N 水酸化ナトリウム水溶液 10.8ml を加え、1 時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出、抽出液を 10% 酢酸ナトリウム水溶液で洗浄、水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をメチルエチルケトンで再結晶して、融点 102~104℃ の無色結晶を 7.2g 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.87 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.1-1.4 (8H, m), 1.30 (6H, s, (CH₃)₂C), 1.46 (2H, m, NHCH₂CH₂), 1.91 (3H, s, CH₃COO⁻), 2.30 (3H, s, ArCH₃), 3.24 (2H, br dt-like, NHCH₂CH₂), 4.43 (2H, d, J=3Hz, ArCH₂), 7.07 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.15 (2H, d, J=8Hz, ArH), 8.17, 8.59 (each 1H, m, NH), 9.10, 9.21 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

(実施例60)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-(4'-ヒドロキシカルボニルベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N^1 -(4-メトキシカルボニルベンジル)- N^5 -デシル-ビグアナイド・

- 5 2塩酸塩5.0g(10.8ミリモル)にメタノール50ml、アセトン100ml、ピペリジン1.6mlを加えて24時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム・メタノール・酢酸混液(8:0.7:0.7→8:1:1)で溶出〕に付して精製し、その4.0gをエタノール60mlに溶かし、水60ml、5N水酸化ナトリウム水溶液2.4mlを加え、2時間還流後、濃塩酸5mlを加えて減圧下で濃縮、クロロホルムで抽出し、水層をとり、減圧下で溶媒を留去、減圧下で十分に乾燥した後、残渣をメタノールで加熱抽出、ろ過、冷却後、再度、析出した沈殿をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下で留去し、残渣をエタノールで加熱抽出、ろ過後、
- 15 ろ液の溶媒を減圧下で留去し、残渣にエーテルを加えて白黄色の固体3.4gを得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.1-1.6 (16H, m), 1.49 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.25 (2H, br dt-like, NHCH_2), 4.59 (2H, d, $J=6\text{Hz}$, ArCH_2), 7.16 (1H, m, NH), 7.36 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 7.74 (1H, m, NH), 7.99 (2H, d, $J=8\text{Hz}$, ArH), 8.33, 8.45 (each 1H, br s, NH, NH^+).
- 20

(実施例61)

- 25 2-アミノ-1, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-ノニルアミノ-1-フェニル-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-フェニル-N⁵-ノニル-ビグアナイド・2塩酸塩 9.0 g (23.9 ミリモル) にメタノール 100 ml、アセトン 80 ml、濃塩酸 0.6 ml を加えて 24 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をメチルエチルケトンで再結晶して、融点 134~137℃ の無色結晶 3.8 g を得た。

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) : 0.88 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 1.0-1.5 (12H, m), 1.52 (6H, m, (CH₃)₂C), 1.61 (2H, m, NHCH₂CH₂), 3.36 (2H, br dt-like, NHCH₂CH₂), 4.2-6.0 (2H, br, NH₂), 7.26-7.31 (2H, m, ArH), 7.53-7.58 (3H, m, ArH), 8.10 (1H, br t-like, NH), 10.00 (1H, br s, NH⁺).

(実施例 62)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-ノニルアミノ-2-フェニルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

- 15 実施例 61 の再結晶母液をとり、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール 70 ml に溶かし、水 45 ml、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 6.8 ml を加え、1 時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出、抽出液を 10% 酢酸ナトリウム水溶液で洗浄、水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をメチルエチルケトンで再結晶して、融点 113~116℃ の無色結晶を 4.4 g 得た。
- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) : 0.87 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 1.1-1.7 (14H, m), 1.46 (6H, s, (CH₃)₂C), 2.03 (3H, s, CH₃COO⁻), 3.32 (2H, br dt-like, NHCH₂), 7.0-7.6 (5H, m, ArH), 7.85, 9.03, 9.37 (each 1H, m, NH×2, NH⁺).

25 (実施例 63)

2-アミノ-4-オクチルルアミノ-1, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル

—1— (1'-ナフチル)—1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N^1 — (1'-ナフチル)— N^5 -オクチル-ビグアナイド・2塩酸塩 2.6 g
(6.3ミリモル) にメタノール50 ml、アセトン50 ml、濃塩酸0.2
mlを加えて24時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラ
5 ムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1) で溶出] に
付して精製し、淡黄色の固体1.7 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH_3),
1.1-1.8 (18H, m, $(\text{CH}_2)_6$, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.39 (2H
, br dt-like, NHCH_2), 4.2-5.8 (2H, br, NH_2
10), 7.4-8.1 (7H, m, ArH), 8.23 (1H, br t-like,
NH), 10.01 (1H, br s, NH^+).

(実施例64)

4-オクチルルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2- (1'-
ナフチルアミノ)—1, 3, 5-トリアジン

15 実施例63における淡黄色の固体1.6 gをエタノール50 mlに溶かし、水
30 ml、5N水酸化ナトリウム水溶液1.7 mlを加え、1.5時間還流後
、減圧下で濃縮し、エーテルで抽出、抽出液を水洗し、濃縮、冷却後、融点1
57~159℃の無色結晶を1.1 g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.90 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH_3),
20 1.2-1.6 (12H, m), 1.37 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.
15 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$, NHCH_2), 7.36-8.06 (7H, m
, ArH).

(実施例65)

4-オクチルアミノ-2-シクロヘキシルメチルアミノ-3, 6-ジヒドロ
25 -6, 6-ジメチル-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

N^1 -シクロヘキシルメチル- N^5 -オクチル-ビグアナイド・2塩酸塩 9.

0 g (23.5ミリモル) にメタノール100ml、アセトン80ml、濃塩酸0.6mlを加えて21時間還流後、減圧下で溶媒を留去する。残渣にエタノール120ml、水80ml、5N水酸化ナトリウム9.5mlを加え、1時間還流後、減圧下で濃縮し、メチルエチルケトンで抽出、抽出液を水洗後、

5 酢酸1.7gを加え、減圧下で溶媒を留去、十分に乾燥後、残渣をメチルエチルケトンで2回再結晶して、融点70~73℃の無色結晶を4.9g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 0.8-1.8 (23H, m, シクロヘキシル, $(\text{CH}_2)_6$), 1.36 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.97 (3H, s, CH_3COO^-), 3.16
10 , 3.27 (each 2H, m, $\text{NHCH}_2 \times 2$), 8.15 (2H, m, $\text{NH} \times 2$), 9.13 (2H, br s, NH , NH^+).

(実施例66)

2,4-ジオクチルアミノ-3,6-ジヒドロ-6,6-ジメチル-1,3,5-トリアジン・酢酸塩

15 N^1 , N^5 -ジオクチル-ビグアナイド・2塩酸塩10.0g (25.1ミリモル) にメタノール100ml、アセトン80ml、濃塩酸0.6mlを加えて64時間還流後、減圧下で溶媒を留去する。残渣にエタノール110ml、水60ml、5N水酸化ナトリウム10.1mlを加え、1時間還流後、減圧下で濃縮し、酢酸エチルで抽出、抽出液を水洗し、減圧下で溶媒を留去、残渣
20 をメチルエチルケトンで再結晶して、融点91~93℃の無色結晶を7.2g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (6H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_3 \times 2$), 1.0-1.4 (20H, m), 1.36 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.53 (4H, m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2 \times 2$), 1.97 (3H, s, CH_3COO^-), 3.29 (4H, br dt-like, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2 \times 2$)
25 , 8.09 (2H, m, $\text{NH} \times 2$), 9.10 (2H, br s, NH , NH)

+) .

(実施例 67)

4-オクチルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-ヘプチル
アミノ-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

- 5 N¹-オクチル-N⁵-ヘプチル-ビグアナイド・2塩酸塩 8.0 g (20.8 ミリモル) にメタノール 100 ml、アセトン 80 ml、濃塩酸 0.5 ml を加えて 64 時間還流後、減圧下で溶媒を留去する。残渣にエタノール 100 ml、水 60 ml、5 N 水酸化ナトリウム 8.5 ml を加え、1 時間還流後、減圧下で濃縮し、酢酸エチルで抽出、抽出液を水洗後、酢酸 1.3 g を加え、
10 減圧下で溶媒を留去、十分に乾燥後、残渣をメチルエチルケトンで再結晶して、融点 82~84℃ の無色結晶を 4.1 g 得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (6H, t, J=7 Hz; CH₃×2), 1.1-1.5 (18H, m), 1.36 (6H, s, (CH₃)₂C), 1.53 (4H, m, NHCH₂CH₂×2), 1.97 (3H, s, CH₃C
15 OO⁻), 3.29 (4H, br dt-like, NHCH₂CH₂×2), 8.12 (2H, m, NH×2), 9.11 (2H, br s, NH, NH⁺) .

(実施例 68)

- 4-オクチルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-ヘキシル
20 アミノ-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

- N¹-オクチル-N⁵-ヘキシル-ビグアナイド・2塩酸塩 10.0 g (27.0 ミリモル) にメタノール 120 ml、アセトン 100 ml、濃塩酸 0.7 ml を加えて 40 時間還流後、減圧下で溶媒を留去する。残渣の 1/2 量にエタノール 70 ml、水 46 ml、5 N 水酸化ナトリウム 6 ml を加え、1 時間
25 還流後、減圧下で濃縮し、酢酸エチルで抽出、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去、残渣をメチルエチルケトンで再結晶して、融点 92~94℃ の無色結

晶を3.7g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (6H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_3 \times 2$), 1.1–1.5 (16H, m), 1.36 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.52 (4H, m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2 \times 2$), 1.96 (3H, s, CH_3C
5 OO^-), 3.28 (4H, br dt-like, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2 \times 2$), 8.11 (2H, m, $\text{NH} \times 2$), 9.10 (2H, br s, NH , NH^+) .

(実施例69)

2, 4-ジヘプチルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-1, 3
10 , 5-トリアジン・酢酸塩

N^1 , N^5 -ジヘプチルービグアナイド・2塩酸塩10.0g (27.0ミリ
モル) にメタノール100ml、アセトン80ml、濃塩酸0.7mlを加え
て24時間還流後、減圧下で溶媒を留去する。残渣にエタノール100ml、
水60ml、5N水酸化ナトリウム10.9mlを加え、1時間還流後、減圧
15 下で濃縮し、酢酸エチルで抽出、抽出液を10%酢酸ナトリウム水溶液で洗浄
、水洗後、減圧下で溶媒を留去、残渣をメチルエチルケトンで再結晶して、融
点83~85°Cの無色結晶を7.3g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (6H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_3 \times 2$), 1.0–1.4 (16H, m), 1.36 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$),
20 1.53 (4H, m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2 \times 2$), 1.97 (3H, s, CH_3C
 OO^-), 3.29 (4H, m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2 \times 2$), 8.12 (2H, m
, $\text{NH} \times 2$), 9.11 (2H, m, NH , NH^+) .

(実施例70)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-ヘキシルアミノ-4-ヘプチル
25 アミノ-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

N^1 -ヘキシル- N^5 -ヘプチルービグアナイド・2塩酸塩10.0g (28

1 ミリモル) にメタノール100ml、アセトン80ml、濃塩酸0.7mlを加えて23時間還流後、減圧下で溶媒を留去する。残渣にエタノール100ml、水60ml、5N水酸化ナトリウム11.3mlを加え、1時間還流後、減圧下で濃縮し、酢酸エチルで抽出、抽出液を10%酢酸ナトリウム水溶液で洗浄、水洗後、減圧下で溶媒を留去、残渣をメチルエチルケトンで再結晶して、融点70~75℃の無色結晶を8.4g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (6H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_3 \times 2$), 1.2-1.7 (18H, m), 1.36 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.97 (3H, s, CH_3COO^-), 3.29 (4H, br dt-like, $\text{NHCH}_2 \times 2$), 8.10 (2H, m, $\text{NH} \times 2$), 9.10 (2H, br s, NH , NH^+).

(実施例71)

3,6-ジヒドロ-6,6-ジメチル-4-ヘプチルアミノ-2-(1',1',3',3'-テトラメチルブチルアミノ)-1,3,5-トリアジン・酢酸塩

N^1 -ヘプチル- N^5 -(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-ビグアナイド・塩酸塩9.0g (25.9ミリモル) にメタノール100ml、アセトン80ml、濃塩酸2.9mlを加えて21時間還流後、減圧下で溶媒を留去する。残渣にエタノール100ml、水60ml、5N水酸化ナトリウム10.6mlを加え、1時間還流後、減圧下で濃縮し、酢酸エチルで抽出、抽出液を10%酢酸ナトリウム水溶液で洗浄、水洗後、減圧下で溶媒を留去、残渣をメチルエチルケトンで2回再結晶して、融点98~101℃の無色結晶を8.3g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 0.98 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.1-1.6 (10H, m), 1.38, 1.42 (each 6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C} \times 2$), 1.89 (2H

, s, CH₂), 1.97 (3H, s, CH₃COO⁻), 3.29 (2H, br dt-like, NHCH₂), 7.33 (1H, br s, NH), 8.09 (1H, m, NH), 8.81, 9.09 (each H, m, NH, NH⁺).

5 (実施例72)

2-アミノ-3,6-ジヒドロ-6,6-ジメチル-4-テトラデシルアミノ-1,3,5-トリアジン・塩酸塩

1-アミノテトラデカン・塩酸塩 27 g (0.108 モル)、ジシアノジアミド 9.5 g (0.113 モル) に n-プロパノール 150 ml を加え、64
10 時間還流後、冷却し、析出した結晶 (1-アミノテトラデカン・塩酸塩) をろ別し、ろ液を濃縮後、冷却し、無色結晶 (粗 N¹-テトラデシル-ビグアナイド・塩酸塩) を得た。次に、その 10.0 g (30.0 ミリモル) にメタノール 100 ml、アセトン 80 ml、濃塩酸 3.0 ml を加えて 20 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロ
15 ロホルム・メタノール・酢酸混液 (8:1:1→8:1:2) で溶出] に付して精製し、メチルエチルケトンで再結晶して融点 186-187°C の無色結晶 1.2 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.86 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 1.2-1.6 (22H, m), 1.43 (6H, s, (CH₃)₂C),
20 , 3.25 (2H, br t-like, NHCH₂), 7.02, 7.41 (each 2H, m), 8.68 (1H, m).

(実施例73)

2-エチルアミノ-3,6-ジヒドロ-6,6-ジメチル-4-ドデシルアミノ-1,3,5-トリアジン・酢酸塩

25 N¹-エチル-N⁵-ドデシル-ビグアナイド・塩酸塩 8.0 g (24.0 ミリモル) にメタノール 100 ml、アセトン 80 ml、濃塩酸 2.6 ml を加

えて64時間還流後、減圧下で溶媒を留去する。残渣にエタノール100ml、水60ml、5N水酸化ナトリウム12.0mlを加え、1時間還流後、減圧下で濃縮し、酢酸エチルで抽出、抽出液を10%酢酸ナトリウム水溶液で洗浄、水洗後、減圧下で溶媒を留去、残渣をメチルエチルケトンで再結晶して、

5 融点79~82℃の無色結晶を6.2g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.16 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, NHCH_2CH_3), 1.1-1.4 (18H, m), 1.37 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.53 (2H, m, NHCH_2CH_2), 1.97 (3H, s, CH_3COO^-), 3.31 (4H, m, NHCH_2CH_2 , NHCH_2CH_3), 8.13 (2H, m, $\text{NH}\times 2$), 9.12 (2H, m, NH , NH^+).

(実施例74)

3,6-ジヒドロ-2,4-ジオクチルアミノ-1,3,5-トリアジン・酢酸塩

15 N^1 、 N^5 -ジオクチルービグアナイド・2塩酸塩5.8g (14.6ミリモル) にブタノール200ml、メチラール13ml (0.15モル)、濃塩酸1.2mlを加えて28時間還流後、減圧下で溶媒を留去する。残渣にエタノール50ml、水30ml、5N水酸化ナトリウム5.9mlを加え、1時間還流後、減圧下で濃縮し、酢酸エチルで抽出、抽出液を10%酢酸ナトリウム水溶液で洗浄、水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をメチルエチルケトンで再結晶して、融点117-121℃の無色結晶を2.1g得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (6H, t, $J=7\text{Hz}$, $\text{CH}_3\times 2$), 1.1-1.4 (20H, m), 1.54 (4H, m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\times 2$), 1.97 (3H, s, CH_3COO^-), 3.30 (4H, br t-like, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\times 2$), 4.37 (2H, s, CH_2), 7.28 (1H, m, NH), 8.22 (2H, m, $\text{NH}\times 2$).

(実施例 75)

2-アミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-ドデシルアミノ-
1, 3, 5-トリアジン・硝酸塩

- 1-アミノドデカン・塩酸塩 17.0 g (76.6 ミリモル)、ジシアノジ
5 アミド 6.5 g (77.3 ミリモル) を 185~190℃ の油浴中で 40 分間
、攪拌・加熱後、エタノール 200 ml に溶かし、更にアセトン 100 ml、
濃塩酸 7.7 ml を加えて 20 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (8 : 2
) で溶出] に付して精製する。精製物 20 g を酢酸エチル・メタノール混液に
10 溶かし、5 N 水酸化ナトリウム 15 ml、水を加えて十分に攪拌し、酢酸エチ
ル層を 10% 酢酸ナトリウム水溶液で洗浄後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を
メタノール 100 ml に溶かし、氷冷下、濃硝酸 3.0 ml を加え、減圧下で
溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・
メタノール・酢酸混液 (8 : 1 : 1 → 8 : 1 : 2) で溶出] に付して精製し、
15 淡黄色樹脂状の固体 6.2 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.86 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH_3), 1.1-1.6 (20H, m), 1.39 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$),
3.0-3.3 (2H, m, NHCH_2), 7.10, 8.01 (each
2H, m), 8.35 (1H, m) .

20 (実施例 76)

4-オクチルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-ヘキシルア
ミノ-1, 3, 5-トリアジン・グルコン酸塩

- 実施例 68 における残渣 5.4 g にエタノール 70 ml、水 35 ml、5 N
水酸化ナトリウム 5 ml を加え、1 時間還流後、減圧下で濃縮し、エーテルで
25 抽出、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をアセトンに溶かし、5
0% グルコン酸溶液 5.4 g (13.8 ミリモル) を加え、析出した結晶をメ

チルエチルケトン・エタノール混液（８：２）で再結晶して、融点１０３～１０５℃の無色結晶を３．６ｇ得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : ０．８０－０．９５（６Ｈ，ｍ， $\text{CH}_3 \times 2$ ），
， １．１－１．７（２０Ｈ，ｍ）， １．４６（６Ｈ，ｓ， $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ）， ３
５．１－３．４（４Ｈ，ｍ， $\text{NHCH}_2 \times 2$ ）， ３．５－４．１（６Ｈ，ｍ，グル
ルコン酸）．

（実施例 ７ ７）

４－オクチルアミノ－３，６－ジヒドロ－６，６－ジメチル－２－（４’－
メチルベンジルアミノ－１，３，５－トリアジン・グルコン酸塩

１０ 実施例 ５ ８ の化合物 ３．０ ｇ（７．２ ミリモル）にエーテル １ ０ ０ ｍ ｌ、水
３ ０ ｍ ｌ、５ ｎ 水酸化ナトリウム １．７ ｍ ｌ を加え、攪拌後、水洗、減圧下で
溶媒を留去し、残渣をアセトン ２ ０ ｍ ｌ に溶かし、５ ０ ％グルコン酸溶液 ３．
１ ｇ（７．９ ミリモル）を加え、析出した結晶をメチルエチルケトン・エタノ
ール混液（８：２）で再結晶して、融点 １ ２ ２ ～ １ ２ ４ ℃ の無色結晶を ２．０
１５ ｇ 得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6-\text{D}_2\text{O}$) δ : ０．８５（３Ｈ，ｔ， $J=7\text{Hz}$ ， CH_3 ），
， １．１－１．５（１２Ｈ，ｍ）， １．３７（６Ｈ，ｓ， $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ ）， ２．２７（３Ｈ，
２ ２ ７（３Ｈ，ｓ， ArCH_3 ）， ３．０－３．９（６Ｈ，ｍ，グル
ルコン酸）， ３．２０（２Ｈ， br t-like ， NHCH_2 ）， ４．４
２ ０ １（２Ｈ， s ， ArCH_2 ）， ７．１２， ７．１７（ each ２Ｈ， d ， J
＝ ８ ｈ ｚ， ArH)．

（実施例 ７ ８）

３，６－ジヒドロ－６，６－ジメチル－４－ノニルアミノ－２－ベンジルア
ミノ－１，３，５－トリアジン・グルコン酸塩

２ ５ 実施例 ４ ８ の化合物 ３．２ ｇ（７．６ ミリモル）にエーテル １ ０ ０ ｍ ｌ、水
３ ０ ｍ ｌ、５ ｎ 水酸化ナトリウム １．７ ｍ ｌ を加え、攪拌後、水洗、減圧下で

溶媒を留去し、残渣をアセトン20mlに溶かし、50%グルコン酸溶液3.1g(7.9ミリモル)を加え、析出した結晶をメチルエチルケトン・エタノール混液(8:2)で再結晶して、融点102~104℃の無色結晶3.4gを得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6-\text{D}_2\text{O}$) δ : 0.85 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.1-1.5 (14H, m), 1.38 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.0-3.9 (6H, m, グルコン酸), 3.19 (2H, br t-like, NHCH_2), 4.46 (2H, s, ArCH_2), 7.2-7.4 (5H, m, ArH).

10 (実施例79)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-ドデシルアミノ-2-フルフリルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

N^1 -フルフリル- N^5 -ドデシル-ビグアナイド・2塩酸塩10.0g(23.7ミリモル)にメタノール150ml、アセトン120ml、濃塩酸0.

- 15 6mlを加えて22時間還流後、減圧下で溶媒を留去する。残渣を酢酸エチルに溶かし、5N水酸化ナトリウム11mlを加えて攪拌後、10%酢酸ナトリウム水溶液で洗浄後、減圧下で溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム・メタノール・酢酸混液(9:1:1)で溶出]に付して精製し、淡黄色樹脂状の固体8.4gを得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1.2-1.4 (18H, m), 1.31 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 1.52 (2H, m, NHCH_2CH_2), 1.93 (3H, s, CH_3COO^-), 3.29 (2H, m, NHCH_2CH_2), 4.49 (2H, m, フルフリル), 6.17, 6.27, 7.29 (each H, m, フルフリル), 8.2
25 2, 8.59 (each H, NH), 9.13, 9.26 (each H, br s, NH, NH^+).

(実施例 80)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-ドデシルアミノ-2-(4-スルファモイルベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン

- N^1 -(4-スルファモイルベンジル)- N^5 -ドデシル-ビッグアナイド・2
 5 塩酸塩 5.5 g (10.0 ミリモル) にメタノール 100 ml、アセトン 80 ml、濃塩酸 0.3 ml を加えて 22 時間還流後、減圧下で溶媒を留去する。
 残渣にエタノール 60 ml、水 40 ml、5 N 水酸化ナトリウム 6.2 ml を
 加え、1 時間還流後、減圧下で濃縮し、酢酸エチルで抽出、抽出液を 10% 酢
 酸ナトリウム水溶液で洗浄、水洗後、減圧下で溶媒を留去、残渣をメチルエチ
 10 ルケトン・エタノール混液 (8:2)、次いでエタノールで繰り返し再結晶し
 て、融点 188~191°C の無色結晶を 1.4 g 得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CH_3),
 1.0-1.6 (20H, m), 1.40 (6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$), 3.
 26 (2H, br dt-like, NHCH_2), 4.49 (2H, m, ArCH_2),
 15 7.16 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$, ArH), 7.60 (2H
 , d, $J=8\text{ Hz}$, ArH).

(実施例 81)

2-アミノ-4-オクチルアミノ-1-(3-キノリル)-1, 6-ジヒド
 ロ-6, 6-ジメチル-1, 3, 5-トリアジン・2 塩酸塩

- N^1 -(3-キノリル)- N^5 -オクチル-ビッグアナイド・2 塩酸塩 7.0 g
 20 (18.6 ミリモル) にメタノール 150 ml、アセトン 120 ml、濃塩酸
 0.5 ml を加えて 26 時間還流後、濃塩酸 1.8 ml を追加して 22 時間還
 流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [
 クロロホルム・メタノール混液 (9:1) で溶出] に付して精製し、淡黄色粉
 25 末 5.3 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-D}_2\text{O}$) δ : 0.79 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, C

H₃), 1.1-1.7 (12H, m), 1.63 (6H, s, (CH₃)₂C), 3.41 (2H, t, J=7Hz, NHCH₂), 7.6-9.3 (6H, m, キノリル).

(実施例 8 2)

- 5 4-オクチルアミノ-2-(3-キノリルアミノ)-3,6-ジヒドロ-6,6-ジメチル-1,3,5-トリアジン・酢酸塩

実施例 8 1 の化合物 4.0 g (8.8 ミリモル) にエタノール 60 ml、水 40 ml、5 N 水酸化ナトリウム 5.5 ml を加え、1 時間還流後、減圧下で濃縮し、酢酸エチルで抽出、抽出液を 10% 酢酸ナトリウム水溶液で洗浄、水
10 洗後、減圧下で溶媒を留去、残渣をメチルエチルケトン・エーテルで再結晶して、融点 62~65℃ の淡黄色結晶を 2.5 g 得た。

¹H-NMR (CDCl₃-D₂O) δ: 0.81 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.1-1.6 (12H, m), 1.48 (6H, s, (CH₃)₂C), 2.06 (3H, s, CH₃COO⁻), 3.30 (2H, t, J=7Hz, NHCH₂), 7.4-9.0 (6H, m, キノリル).
15

(参考例 1)

N¹-(4-メトキシベンジル)-シアノグアニジン (実施例 1 の製造法 1 における 9 の化合物)

4-メトキシベンジルアミン・塩酸塩 70.0 g (0.40 モル)、ナトリウムシアナミド 39.5 g (0.44 モル) にアセトニトリル 800 ml を
20 加え、19 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をメタノールに加熱溶解させ、不溶物をろ別後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルより再結晶して融点 89~92℃ の無色結晶を 67.0 g 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.73 (3H, s, CH₃O), 4.19 (2H, d, J=6Hz, ArCH₂), 6.71 (1H, m, NH), 6.90 (2H, d, J=9Hz, ArH), 7.19 (2H, d, J=9H
25

z, ArH), 7.1–7.3 (1H, overlap, NH).

(参考例2)

N¹–(4–メトキシベンジル)–N⁵–デシルルービグアナイド・2塩酸塩 (実施例1の製造法1における11の化合物)

- 5 参考例1の化合物40.0g (0.17モル)、1–アミノデカン27.4g (0.17モル)をキシレン660mlに懸濁させ、濃塩酸16mlを加え、ジーンスターク(水分分留器)を付け8時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を70%アセトニトリル水溶液に溶かし、氷冷下、濃塩酸28mlを加え、析出した結晶を70%アセトニトリル水溶液で再結晶して融点222~2
- 10 24℃の無色結晶を62.0g得た。

¹H–NMR (DMSO–d₆) δ: 0.86 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 0.9–1.6 (16H, m), 3.15 (2H, m, NHCH₂), 3.74 (3H, s, CH₃O), 4.38 (2H, m, ArCH₂), 5.0–5.6 (1H, br, NH), 6.92 (2H, d, J=8Hz, ArH),

15 7.32 (2H, m, ArH), 8.4–9.6 (3H, br, NH×3).

(参考例3)

N¹–4–メトキシフェネチルービグアナイド・塩酸塩 (実施例15の製造法2における16の化合物)

- 4–メトキシフェネチルアミン・塩酸塩30.0g (0.16モル)、ジシアノジアミド14.1g (0.17モル)にn–プロパノール200mlを加え、24時間還流後、冷却し、析出した結晶をろ別し、ろ液を濃縮、冷却後、析出した結晶をn–プロパノールで再結晶して融点136~139℃の無色結晶を22.6g得た。
- 20

¹H–NMR (DMSO–d₆) δ: 2.70 (2H, t-like, ArCH₂CH₂), 3.27 (2H, dt-like, ArCH₂CH₂), 3.72 (3H, s, CH₃O), 6.66 (4H, m, NH), 6.87 (2H, d

25

, $J = 9 \text{ Hz}$, ArH), 6.7–7.1 (2H, overlap, NH), 7.16 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$, ArH), 7.2–7.5 (1H, broad, NH^+).

(参考例4)

- 5 N^1 -ヘキシルーシアノグアニジン (実施例68の製造法1における9の化合物)

1-ヘキシルアミン・塩酸塩 49.0 g (0.36 mol)、ナトリウムジシアナミド 35.0 g (0.39 mol) にイソプロピルアルコール 300 ml を加え、20時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣にメタノールを加えて加熱し、不溶物をろ別後、減圧下で溶媒を留去し、残渣にジオキサンを加えて加熱後、濃縮、冷却し、無色結晶を 35.2 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.86 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, CH_3), 1.1–1.5 (8H, m), 3.02 (2H, broad-like NHCH_2), 6.61 (2H, m, $\text{NH} \times 2$), 7.77 (1H, m, N
15 H).

(参考例5)

N^1 -ヘキシルー N^5 -オクチルービグアナイド・2塩酸塩 (実施例68の製造法1における11の化合物)

参考例4の化合物 10.0 g (59.4 mmol)、1-アミノオクタン 8.1 g (62.4 mmol) をキシレン 200 ml に懸濁させ、濃塩酸 5.7 ml を加え、ジーンスターク (水分分留器) を付け8時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を70%アセトニトリル水溶液 100 ml に溶かし、濃塩酸 9.9 ml を加えて氷冷し、無色結晶を 16.2 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , D_2O) δ : 0.87 (6H, m, $\text{CH}_3 \times 2$), 0.15–1.40 (16H, m), 1.52 (4H, m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2 \times 2$), 3.18 (4H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2 \times 2$).

＜抗菌活性試験＞

各実施例で得られた化合物について、抗菌作用を調べるため、日本化学療法学会標準法に従い、最小発育阻止濃度（MIC）を求めた。

試験菌として、S. aureus 209PJC、MRSA 97-115
5、MRSA KM 97-53、MRSA KM97-108、VRE 49
、E. coli NIHJ JC-2、P. aeruginosa PAO-
1、P. aeruginosa No. 12、P. aeruginosa K
M97-5の9種を用い、培地はMueller-Hinton broth
（DIFCO）を用い、供試菌1白金耳を培地20mlに接種し、37℃で1
10 6～20時間静置培養した後、滅菌生理食塩水で各菌種とも 10^5 個/mlに
希釈して試験菌液とした。

次に各化合物をメタノールに溶解後、培地で1/2の段階希釈をして感受性
用測定培地を調整し、試験管に2mlずつを分注した。培地における化合物濃
度は、 $100\mu\text{g/ml}$ 及びその 2^n 倍（ $n=-10\sim 1$ ）とした。試験菌液
15 をそれぞれの感受性培地に $25\mu\text{l}$ 接種し、37℃で20～24時間培養後判
定を行い、発育が完全に阻止された最低濃度（最小発育阻止濃度、MIC）を
測定した。また、対照薬として、20%グルコン酸クロルヘキシジン溶液（和
光純薬工業株式会社製）を用いて同様に試験を行った。

試験結果を下記表に示す。表中の数値はMICを表し、単位は $\mu\text{g/ml}$ で
20 ある。

第1表

菌 株	化 合 物						
	实施例1	实施例2	实施例3	实施例4	实施例5	实施例6	实施例7
S. aureus 209PJC	0.4	0.4	1.6	0.4	0.5	0.9	0.2
MRSA 97-115	0.4	0.8	1.6	0.8	0.9	1.8	0.8
E. coli NIHJ JC-2	12.5	12.5	25	50	15	57	12.5
P. aeruginosa PAO-1	25	50	50	50	30	114	50

第2表

菌 株	化 合 物						
	实施例8	实施例9	实施例10	实施例11	实施例12(1)	实施例12(2)	实施例13
S. aureus 209PJC	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.8	1.6
MRSA 97-115	3.1	1.6	6.4	1.6	0.8	1.6	1.6
E. coli NIHJ JC-2	25	100	12.8	>100	25	50	>100
P. aeruginosa PAO-1	>100	>100	26	>100	25	50	>100

5

第3表

菌 株	化 合 物						
	实施例14	实施例15(1)	实施例15(2)	实施例16(1)	实施例16(2)	实施例17	实施例18(1)
S. aureus 209PJC	3.1	0.4	0.4	0.4	0.4	0.8	0.4
MRSA 97-115	3.1	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8
E. coli NIHJ JC-2	50	25	50	25	25	12.5	6.3
P. aeruginosa PAO-1	100	50	50	50	25	25	25

第4表

菌 株	化 合 物						
	実施例 18(2)	実施例 1 9	実施例 2 0	実施例 2 1	実施例 2 2	実施例 2 3	実施例 2 4
S. aureus 209PJC	0.8	0.4	3.1	1.5	0.8	0.8	1.6
MRSA 97-115	1.6	3.1	3.1	3.1	0.8	1.6	1.6
E. coli NIHJ JC-2	6.3	50	50	25	25	>100	50
P. aeruginosa PAO-1	12.5	100	50	50	25	>100	50

第5表

菌 株	化 合 物						
	実施例 2 5	実施例 2 6	実施例 2 7	実施例 2 8	実施例 2 9	実施例 3 0	実施例 3 1
S. aureus 209PJC	1.6	3.1	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6
MRSA 97-115	1.6	6.3	1.6	3.1	1.6	3.1	3.1
E. coli NIHJ JC-2	50	50	25	25	>100	25	12.5
P. aeruginosa PAO-1	100	50	>100	50	>100	50	25

5

第6表

菌 株	化 合 物						
	実施例 3 2	実施例 3 3	実施例 3 4	実施例 3 5	実施例 3 6	実施例 3 7	実施例 38(2)
S. aureus 209PJC	0.8	1.6	1.6	0.8	0.8	0.8	0.4
MRSA 97-115	1.6	3.1	1.6	3.1	1.6	1.6	0.8
E. coli NIHJ JC-2	25	25	50	25	>100	12.5	25
P. aeruginosa PAO-1	100	50	100	25	>100	25	100

第7表

菌 株	化 合 物						
	実施例 3 9	実施例 4 0	実施例 41(2)	実施例 4 2	実施例 43(1)	実施例 43(2)	実施例 4 4
S. aureus 209PJC	0.4	0.4	0.4	0.8	0.4	0.8	0.2
MRSA 97-115	0.8	0.8	0.8	1.6	0.8	1.6	0.8
E. coli NIHJ JC-2	25	25	6.3	12.5	6.3	25	1.6
P. aeruginosa PAO-1	50	25	12.5	12.5	25	25	12.5

第8表

菌 株	化 合 物		
	実施例4 5	実施例4 6	実施例4 7
S. aureus 209PJC	0.4	0.4	0.4
MRSA 97-115	0.4	0.4	0.8
E. coli NIHJ JC-2	>100	12.5	12.5
P. aeruginosa PAO-1	>100	25	12.5

5

第9表

菌 株	化 合 物						
	実施例 4 8	実施例 4 9	実施例 5 0	実施例 5 1	実施例 5 2	実施例 5 3	実施例 5 4
S. aureus 209PJC	0.8	0.4	0.4	0.4	0.8	1.6	0.8
MRSA 97-115	1.6	0.8	0.4	0.8	1.6	3.1	1.6
E. coli NIHJ JC-2	12.5	12.5	12.5	50	12.5	50	50
P. aeruginosa PAO-1	12.5	25	25	100	25	100	100

第 10 表

菌 株	化 合 物						
	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例
	5 5	5 6	5 7	5 8	5 9	6 0	6 1
S. aureus 209PJC	0.4	0.4	0.8	0.4	0.8	3.1	6.3
MRSA 97-115	0.8	0.8	1.6	0.4	1.6	6.3	6.3
E. coli NIHJ JC-2	12.5	12.5	25	12.5	25	>100	>100
P. aeruginosa PAO-1	50	12.5	25	12.5	50	>100	>100

第 11 表

菌 株	化 合 物						
	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例
	6 2	6 3	6 4	6 5	6 6	6 7	6 8
S. aureus 209PJC	0.8	6.3	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
MRSA 97-115	0.8	6.3	0.8	0.8	1.6	1.6	0.8
E. coli NIHJ JC-2	12.5	100	25	25	100	100	12.5
P. aeruginosa PAO-1	12.5	100	25	50	>100	100	50

第 1 2 表

菌 株	化 合 物							
	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例
	6 9	7 0	7 1	7 2	7 3	7 4	7 5	7 6
S. aureus 209PJC	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
MRSA 97-115	0.8	1.6	0.8	1.6	1.6	0.8	3.1	1.6
E. coli NIHJ JC-2	12.5	25	100	25	12.5	12.5	25	25
P. aeruginosa PAO-1	50	25	100	25	50	100	50	50

第 1 3 表

菌 株	化 合 物				
	实施例	实施例	实施例	实施例	对照薬
	7 9	8 0	8 1	8 2	
S. aureus 209PJC	0.8	0.4	0.8	0.8	0.2
MRSA 97-115	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1
E. coli NIHJ JC-2	50	>100	12.5	25	1.6
P. aeruginosa PAO-1	100	>100	50	50	50

第 1 4 表

菌 株	化 合 物			
	実施例 4 8	実施例 5 8	実施例 6 8	対照薬
MRSA KM 97-53	0.8	1.6	1.6	3.1
MRSA KM 97-108	1.6	1.6	1.6	3.1
VRE 49	0.8	1.6	1.6	3.1
P. aeruginosa No.12	25	25	50	12.5
P. aeruginosa KM 97-5	25	25	50	12.5

<殺菌活性試験>

実施例 1、2、4、15 (1)、22、31、37、38 (2)、43 (1))、43 (2)、48、49、56、58、65、68、69、72、82 の化合物と対照薬について石炭酸係数測定法を用いて殺菌活性の評価を行った。

試験菌には、抗菌活性試験と同様の菌種を用い、使用培地は試験菌の前培養培地として SCD 培地（栄研化学株式会社製）、また殺菌処理後の試験液中の生存菌の増殖培地にはハートインフュージョンブイヨン培地（栄研化学株式会社製）を用い、供試菌 1 白金耳に培地 20 ml に接種し、37℃で 18～20 時間静置培養後、滅菌生理食塩水にて 1×10^7 個/ml に調整し、試験菌液とした。

次に各化合物のメタノール溶液を滅菌水で 1/2 段階希釈をし、5 ml ずつを試験管に分注し、先に調整した試験菌液 0.5 ml を加えよく混和する。15 分、3 分および 5 分経過後、被検液 5 μ l を採取し、ハートインフュージョンブイヨン培地 2 ml に接種し、37℃、40～48 時間培養し、菌の発育の有無を判定する。試験は 3 回行い、うち 2 回以上、菌の発育の認められなかった最小の濃度を最小殺菌濃度（MBC 値）とした。また、対照薬として、20%グ

ルコン酸クロルヘキシジン溶液（和光純薬工業株式会社製）を用いて同様に試験を行った。

試験結果を下記表に示す。表中の数値はMBCを表し、単位は $\mu\text{g}/\text{ml}$ である。

5 第15表

菌 株	実施例 1			実施例 2			実施例 4		
	1 分	3 分	5 分	1 分	3 分	5 分	1 分	3 分	5 分
S. aureus 209PJC	6.3	3.1	3.1	12.5	6.3	3.1	50	12.5	6.3
MRSA 97-115	25	6.3	6.3	25	12.5	6.3	25	6.3	6.3
E. coli NIHJ JC-2	6.1	3.1	1.6	6.3	3.1	3.1	3.1	1.6	1.6
P. aeruginosa PAO-1	1.6	0.8	0.8	3.1	1.6	1.6	3.1	3.1	1.6

第16表

菌 株	実施例 1 5 (1)			実施例 2 2		
	1 分	3 分	5 分	1 分	3 分	5 分
S. aureus 209PJC	12.5	3.1	3.1	12.5	6.3	6.3
MRSA 97-115	25	12.5	6.3	25	25	12.5
E. coli NIHJ JC-2	6.3	3.1	1.6	6.3	6.3	6.3
P. aeruginosa PAO-1	6.3	3.1	3.1	12.5	3.1	3.1

第 1 7 表

菌 株	実施例 3 1			実施例 3 7			実施例 3 8 (2)		
	1 分	3 分	5 分	1 分	3 分	5 分	1 分	3 分	5 分
S. aureus 209PJC	25	12.5	12.5	12.5	6.3	6.3	12.5	6.3	3.1
MRSA 97-115	25	12.5	6.3	25	25	12.5	25	12.5	12.5
E. coli NIHJ JC-2	12.5	12.5	6.3	12.5	6.3	3.1	6.3	3.1	3.1
P. aeruginosa PAO-1	12.5	12.5	6.3	3.1	3.1	3.1	6.3	3.1	1.6

第 1 8 表

菌 株	実施例 4 3 (1)			実施例 4 3 (2)		
	1 分	3 分	5 分	1 分	3 分	5 分
S. aureus 209PJC	25	6.3	6.3	25	6.3	6.3
MRSA 97-115	50	25	12.5	>50	25	25
E. coli NIHJ JC-2	12.5	6.3	3.1	12.5	6.3	6.3
P. aeruginosa PAO-1	3.1	3.1	3.1	12.5	6.3	6.3

5

第 1 9 表

菌 株	実施例 4 8			実施例 4 9			実施例 5 6		
	1 分	3 分	5 分	1 分	3 分	5 分	1 分	3 分	5 分
S. aureus 209PJC	12.5	6.3	6.3	12.5	6.3	6.3	25	12.5	6.3
MRSA 97-115	12.5	6.3	6.3	25	12.5	12.5	25	12.5	6.3
E. coli NIHJ JC-2	6.3	6.3	3.1	12.5	6.3	3.1	12.5	3.1	3.1
P. aeruginosa PAO-1	6.3	3.1	3.1	12.5	3.1	3.1	12.5	3.1	1.6

第 2 0 表

菌 株	実施例 5 8			実施例 6 5			実施例 6 8		
	1 分	3 分	5 分	1分	3分	5分	1分	3分	5 分
S. aureus 209PJC	6. 3	3. 1	3. 1	12. 5	3. 1	3. 1	12. 5	6. 3	6. 3
MRSA 97-115	25	25	12. 5	25	12. 5	12. 5	12. 5	6. 3	6. 3
E. coli NIHJ JC-2	12. 5	6. 3	6. 3	3. 1	1. 6	1. 6	12. 5	6. 3	6. 3
P. aeruginosa PAO-1	12. 5	6. 3	3. 1	3. 1	1. 6	1. 6	6. 3	3. 1	1. 6

第 2 1 表

菌 株	実施例 6 9			実施例 7 2		
	1 分	3 分	5 分	1 分	3 分	5 分
S. aureus 209PJC	6. 3	6. 3	3. 1	3. 1	1. 6	1. 6
MRSA 97-115	25	25	12. 5	25	12. 5	12. 5
E. coli NIHJ JC-2	6. 3	3. 1	3. 1	6. 3	3. 1	3. 1
P. aeruginosa PAO-1	3. 1	1. 6	1. 6	3. 1	1. 6	1. 6

5 第 2 2 表

菌 株	実施例 8 2			対照薬		
	1 分	3 分	5 分	1 分	3 分	5 分
S. aureus 209PJC	12. 5	6. 3	6. 3	62. 5	62. 5	62. 5
MRSA 97-115	50	25	25	1000	250	125
E. coli NIHJ JC-2	6. 3	6. 3	3. 1	62. 5	31. 3	15. 6
P. aeruginosa PAO-1	12. 5	12. 5	6. 3	>400	>400	>400

第 2 3 表

菌 株	実施例 4 8			実施例 5 8		
	1 分	3 分	5 分	1 分	3 分	5 分
MRSA KM 97-53	50	25	25	50	50	25
MRSA KM 97-108	50	50	25	50	50	25
VRE 49	25	12.5	12.5	25	25	12.5
P. aeruginosa No. 12	25	12.5	12.5	6.3	6.3	3.1
P. aeruginosa KM 97-5	3.1	3.1	3.1	6.3	3.1	3.1

第 2 4 表

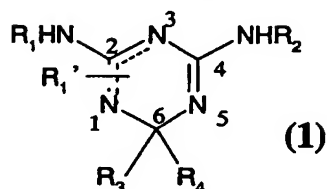
菌 株	実施例 6 8			対照薬		
	1 分	3 分	5 分	1 分	3 分	5 分
MRSA KM 97-53	50	25	25	500	250	250
MRSA KM 97-108	50	25	25	500	500	500
VRE 49	25	25	12.5	>1000	>1000	>1000
P. aeruginosa No. 12	3.1	3.1	1.6	125	32	32
P. aeruginosa KM 97-5	12.5	6.3	6.3	31	16	8

5 産業上の利用可能性

本発明の有効成分である化合物（1）は強い抗菌作用および殺菌作用を有しているので、抗菌剤あるいは殺菌・消毒剤として極めて有用である。

請 求 の 範 囲

1. 下記一般式 (1) ;



(式中、 R_1 は、(i) 水素、(ii) 置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(iii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iv) 置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、(v) 置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(vi) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表す。

- 10 R_1' は、(a) R_1 が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している(i) 置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(ii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iii) 置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、(iv) 置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、
- 15 または(v) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表し、(b) R_1 が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン環の1位または3位の窒素原子に結合している水素を表す。

R_2 は、水素または置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基を表す。

- 20 R_3 及び R_4 は、 R_3 が水素または置換基を有してもよい炭素数1～3のアルキル基であり、 R_4 が水素または置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基であるか、又は R_3 と R_4 とが隣接する炭素原子と一緒にあって、スピロシクロアルカンまたはアルキルスピロシクロアルカンを形成することを表す。

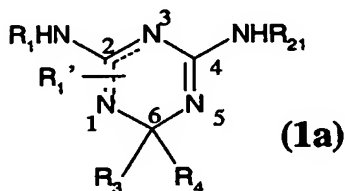
破線は二重結合の位置が1、2位または2、3位のいずれかであることを表す。)

で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの薬理学的に許容され得る塩を有効成分として含有することを特徴とする抗菌剤。

5

2. R_2 及び R_4 のいずれか一方が、置換基を有してもよい炭素数7～16のアルキル基であることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の抗菌剤。

3. 下記一般式(1a)；



10 (式中、 R_1 は、(i) 水素、(ii) 置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(iii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iv) 置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、(v) 置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(vi) 置換基を有してもよい環状アルキル基

15 もしくは環状アルキル-アルキル基を表す。

R_1' は、(a) R_1 が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している(i) 置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(ii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iii) 置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、(iv) 置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、

20 または(v) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表し、(b) R_1 が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン環の1位または3位の窒素原子に結合している水素を表す。

R_{21} は、置換基を有してもよい炭素数7～16のアルキル基を表し、

- R_3 及び R_4 は、 R_3 が水素または置換基を有してもよい炭素数1～3のアルキル基であり、 R_4 が水素または置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基であるか、又は R_3 と R_4 とが隣接する炭素原子と一緒にあって、スピロシクロアルカンまたはアルキルスピロシクロアルカンを形成することを表す。

破線は二重結合の位置が1、2位または2、3位のいずれかであることを表す。)

で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩。

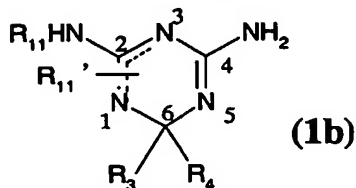
4. R_1 が、(i) 水素、(ii) 置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(iii) 置換基を有してもよいナフチル基、(iv) 置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、(v) 置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(vi) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキルアルキル基であり、

- R_1' が、(a) R_1 が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している(i) 置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(ii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iii) 置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、又は(iv) 置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基であることを特徴とする特許請求の範囲第3項に記載の化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩。

5. R_1 が、置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、又は置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基であり、 R_3 が、置換基を有してもよい炭素数1～3のアルキル基であり、 R_4 が、置換基を有し

てもよい炭素数 1～16 のアルキル基であることを特徴とする特許請求の範囲
第 3 項に記載の化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩。

6. 下記一般式 (1b) ;



- 5 (式中、 R_{11} は、(i) 水素、(ii) 置換基を有してもよいフェニル基、(iii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iv) 置換基を有してもよい複素環基もしくは複素環アルキル基、または(v) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表す。
- 10 R_{11}' は、(a) R_{11} が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している(i) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(ii) 置換基を有してもよい複素環基もしくは複素環アルキル基、(iii) 置換基を有してもよい炭素数 1～16 のアルキル基、または(iv) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表し、
- 15 (b) R_{11} が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン環の1位または3位の窒素原子に結合している水素を表す。

- R_3 及び R_4 は、 R_3 が水素または置換基を有してもよい炭素数 1～3 のアルキル基であり、 R_4 が水素または置換基を有してもよい炭素数 1～16 のアルキル基であるか、又は R_3 と R_4 とが隣接する炭素原子と一緒にあって、スピロシクロアルカンまたはアルキルスピロシクロアルカンを形成することを表す。
- 20

破線は二重結合の位置が 1、2 位または 2、3 位のいずれかであることを表す。

ただし、 R_{11}' 及び R_4 の少なくとも一方は、置換基を有してもよい炭素数

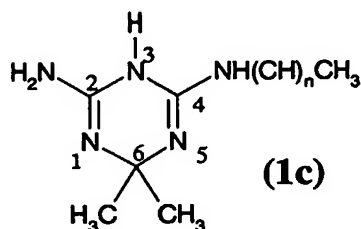
7～16のアルキル基である。)

で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩。

7. R_{11} が、置換基を有してもよいフェニル基であることを特徴とする特許

5 請求の範囲第6項に記載の化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩。

8. 下記一般式(1c) ;

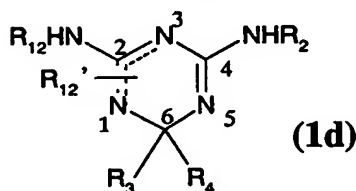


(式中、 n は13～15の整数を表す。)

で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩。

10

9. 下記一般式(1d) ;



(式中、 R_{12} は、水素、または置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基を表す。

15 R_{12}' は、(a) R_{12} が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基を表し、(b) R_{12} が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン環の1位または3位の窒素原子に結合している水素を表す。

R_2 は、水素または置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基を表す。

R_3 及び R_4 は、 R_3 が水素または置換基を有してもよい炭素数1～3のアルキル基であり、 R_4 が水素または置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基であるか、又は R_3 と R_4 とが隣接する炭素原子と一緒にあって、スピロシクロアルカンまたはアルキルスピロシクロアルカンを形成することを表す。

- 5 破線は二重結合の位置が1、2位または2、3位のいずれかであることを表す。)

で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩。

- 10 10. 特許請求の範囲第1項に記載の一般式(1)で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの薬理学的に許容され得る塩を有効成分として含有する殺菌・消毒剤。

- 15 11. 特許請求の範囲第1項に記載の一般式(1)で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの薬理学的に許容され得る塩を有効成分として含有する化粧品の防腐・保存剤。

- 20 12. 細菌感染症の治療または予防を必要とする哺乳動物、鳥類または魚類に、特許請求の範囲第1項に記載の一般式(1)で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの薬理学的に許容され得る塩の治療有効量を投与することを特徴とする細菌感染症の治療または予防方法。

13. 細菌感染症の治療または予防のための薬剤の製造のための特許請求の範囲第1項に記載の一般式(1)で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの薬理学的に許容され得る塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16131

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D251/10, A61K31/53, A61P17/00, 31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D251/10, A61K31/53

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/01442 A1 (ZENECA LTD.), 14 January, 1999 (14.01.99), Full text; particularly, Claims; examples 7, 8 (Family: none)	1-11, 13
X	WALSH, Roger J.A. et al., The structure activity relationship of antibacterial substituted 1- phenyl-4,6-diamino-1,2-dihydro-2,2-dimethyl-s- triazines, European Journal of Medicinal Chemistry (1977), Vol.12, No.6, pages 495 to 500	1,10,11,13
X	BARTLETT, M.S. et al., Evaluation of potent inhibitors of dihydrofolate reductase in a culture model for growth of Pneumocystis carinii, Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1995), Vol.39, No.11, p.2436-41	1,10,11,13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
23 March, 2004 (23.03.04)

Date of mailing of the international search report
13 April, 2004 (13.04.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16131

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHIO, Li Chun et al., Identification of highly potent and selective inhibitors of Toxoplasma gondii dihydrofolate reductase, Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1993), Vol.37, No.9, p.1914-23	1,10,11,13
X	EISA, H.M. et al., Synthesis of certain 2-aminoadamantane derivatives as potential antimicrobial agents, Pharmazie (1991), Vol.46, No.3, p.182-4	1,10,11,13
X	EISA, H.M. et al., Synthesis and antimicrobial testing of 2-amino-4-(p-fluoro-m-nitroanilino)-6-substituted-s-triazines, Pakistan Journal of Scientific and Industrial Research (1998), Vol.31, No.7, p.474-6	1,10,11,13
X	COATS, Eugene A. et al., Quantitative structure-activity relationship of antifolate inhibition of bacteria cell cultures resistant and sensitive to methotrexate, Journal of Medicinal Chemistry (1985), Vol.28, No.12, p.1910-16	1,10,11,13
X	TESTA, B. et al., Steric and lipophobic components of the hydrophobic fragmental constants, Arzneimittelforschung (1981), Vol.31, No.7, p.1053-8	1,10,11,13
X	GENTHER, Clara S. et al., Antifolate studies. Activities of 40 potential antimalarial compounds against sensitive and chlorguanide triazine resistant strains of folate-requiring bacteria and Escherichia coli, Journal of Medicinal Chemistry (1977), Vol.20, No.2, p.237-43	1,10,11,13
X	BAKER, Bernard Randall et al., Irreversible enzyme inhibitors. XCVII. Differential binding to the hydrophobic bonding region of T2 phage induced, Escherichia coli B, and pigeon liver dihydrofolic reductases, Journal of Medicinal Chemistry (1967), Vol.10, No.5, p.912-17	1,10,11,13
X	JP 45-041591 B (Mitsubishi Chemical Industries Ltd.), 26 December, 1970 (26.12.70), Claims; examples (Family: none)	3,4
X	SEO, Toshihiro et al., Syntheses and properties of polyguanamines from diesters and bisbiguanides, Nippon Kagaku Kaishi (1974), No.12, p.2419-24; particularly, compounds No.M-2	6,7

PCT/JP03/16131

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16131

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 12 is a method for treatment of the human body by surgery or therapy and relates to a subject matter for which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(See extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16131

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet(1)

That the compound represented by the general formula (1) given in claim 1 has antibacterial activity is known as apparent from the fact that it is disclosed in the documents (WO 99/01442, etc.) shown in the Box C. This point cannot hence be considered to be a technical feature which contributes to the prior art.

Furthermore, a chemical structure common to the compounds of claims 1-9 is known as apparent from the fact that it is disclosed in the documents (JP 45-041591, etc.) shown in the Box C. The chemical structure is hence not considered to be an important chemical structural element.

Therefore, claims 1-11 and 13 have no special technical feature common to these. It is not considered that they are a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

<With respect to subject matters for search>

Claims 3-9 involve an extremely large number of compounds. However, the compounds which are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to an extremely small part of the compounds claimed in these claims. Consequently, the compounds claimed cannot be considered to be sufficiently supported in the meaning of Article 6 of the PCT.

Therefore, a search was made for the part which is disclosed in and supported by the description. For example, with respect to claim 9, a search was made for the compounds in which neither R_3 nor R_4 is hydrogen.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D251/10, A61K31/53, A61P17/00, 31/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D251/10, A61K31/53

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 99/01442 A1 (ZENECA LIMITED) 1999.01.14 全文、特に特許請求の範囲及び実施例 7、8 参照 (ファミリーなし)	1-11, 13
X	WALSH, Roger J. A. et al., The structure activity relationship of antibacterial substituted 1-phenyl-4,6- diamino-1,2-dihydro-2,2-dimethyl-s-triazines, European Journal of Medicinal Chemistry (1977), Vol.12, No.6, p.495-500	1, 10, 11, 13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23.03.2004

国際調査報告の発送日

2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳予子

4P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	BARTLETT, M. S. et al., Evaluation of potent inhibitors of dihydrofolate reductase in a culture model for growth of <i>Pneumocystis carinii</i> , <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> (1995), Vol. 39, No. 11, p. 2436-41	1, 10, 11, 13
X	CHIO, Li Chun et al., Identification of highly potent and selective inhibitors of <i>Toxoplasma gondii</i> dihydrofolate reductase, <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> (1993), Vol. 37, No. 9, p. 1914-23	1, 10, 11, 13
X	EISA, H. M. et al., Synthesis of certain 2-aminoadamantane derivatives as potential antimicrobial agents, <i>Pharmazie</i> (1991), Vol. 46, No. 3, p. 182-4	1, 10, 11, 13
X	EISA, H. M. et al., Synthesis and antimicrobial testing of 2-amino-4-(p-fluoro-m-nitroanilino)-6-substituted-s-triazines, <i>Pakistan Journal of Scientific and Industrial Research</i> (1988), Vol. 31, No. 7, p. 474-6	1, 10, 11, 13
X	COATS, Eugene A. et al., Quantitative structure-activity relationship of antifolate inhibition of bacteria cell cultures resistant and sensitive to methotrexate, <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> (1985), Vol. 28, No. 12, p. 1910-16	1, 10, 11, 13
X	TESTA, B. et al., Steric and lipophobic components of the hydrophobic fragmental constants, <i>Arzneimittel-Forschung</i> (1981), Vol. 31, No. 7, p. 1053-8	1, 10, 11, 13
X	GENTHER, Clara S. et al., Antifolate studies. Activities of 40 potential antimalarial compounds against sensitive and chlorguanide triazine resistant strains of folate-requiring bacteria and <i>Escherichia coli</i> , <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> (1977), Vol. 20, No. 2, p. 237-43	1, 10, 11, 13
X	BAKER, Bernard Randall et al., Irreversible enzyme inhibitors. XCVII. Differential binding to the hydrophobic bonding region of T2 phage induced, <i>Escherichia coli</i> B, and pigeon liver dihydrofolic reductases, <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> (1967), Vol. 10, No. 5, p. 912-17	1, 10, 11, 13

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 45-041591 B (三菱化成工業株式会社) 1970. 12. 26 特許請求の範囲及び実施例参照 (ファミリーなし)	3, 4
X	SEO, Toshihiro et al., Syntheses and properties of polyguanamines from diesters and bisbiguanides, Nippon Kagaku Kaishi (1974), No. 12, p. 2419-24, 特にCompound No. M-2	6, 7
X	Rosowsky, Andre et al., Structure-activity and structure- selectivity studies on diaminoquinazolines and other inhibitors of Pneumocystis carinii and Toxoplasma gondii dihydrofolate reductase, Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1995), Vol. 39, No. 1, p. 79-86	6
X	WO 00/32580 A2 (NIHON BAYER AGROCHEM K.K.) 2000. 06. 08 実施例 3 1 参照 &JP 2000-159754 A &DE 19924370 A &EP 1135375 A2	6
X	US 3563988 A (RUHRCHEMIE AKTIENGESELLSCHAFT) 1971. 02. 16 実施例 9 参照 &DE 1620178 A &CH 489511 A &GB 1159505 A	6
X	US 3287366 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 1966. 11. 22 実施例 3 参照 (ファミリーなし)	6
X	US 5565451 A (FMC CORPORATION) 1996. 10. 15 化合物 6 4 参照 (ファミリーなし)	9
X	TURNER, William R. et al., Novel bis[1,6-dihydro-6,6- dimethyl-1,3,5-triazine-2,4-diamines] as antitrypanosomal agents, Journal of Medicinal Chemistry (1985), Vol. 28, No. 11, p. 1728-40	9

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1 2 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 1 2 は手術又は治療による人体の処置方法であり、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

特別ページ参照

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<第II欄の続き>

請求の範囲1に記載の一般式(1)で表される化合物が抗菌作用を有することは、C欄に提示した文献(W099/01442等)に記載されるように公知であるから、この点を先行技術に対して貢献する技術的特徴であると認めることはできない。

また、請求の範囲1～9に記載される化合物群に共通する化学構造は、C欄に提示した文献(JP45-041591等)に記載されるように公知であるから、その化学構造が重要な化学構造要素であるとも認められない。

したがって、請求の範囲1～11及び13は、特別な技術的特徴を共有するものとはいえないから、これらの一群の発明は単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとはすることができない。

<調査の対象について>

請求の範囲3～9は、非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT第5条の意味において開示されているのは、これらの請求の範囲に記載された化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT第6条の意味で十分に裏付けられているとはいえない。

よって、調査は、明細書に開示され、裏付けられている部分、たとえば、請求の範囲9に関しては、R₃及びR₄がいずれも水素原子ではない化合物について行った。